

ANNÉE 1962

N° 1192

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

AUBERT Christian

Né le 13 Août 1929, à Ernée (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le Novembre 1962

Cholesterol et Cancer

Signification pronostique de la Cholestérolémie

Étude Expérimentale

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

AUBERT Christian

Né le 13 Août 1929, à Ernée (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le Novembre 1962

Cholesterol et Cancer

Signification pronostique de la Cholesterolémie

Étude Expérimentale



Président : M. Jean BERNARD, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550215_0060

C H O L E S T E R O L e t C A N C E R

SIGNIFICATION PRONOSTIQUE de la CHOLESTEROLEMIE

ETUDE EXPERIMENTALE.

TRAVAIL de l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.

A mon Père

A.A.

A ma Mère

M. P. A.

A ma Femme

M. A.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

Professeur de la chaire de Cancérologie Médicale et Sociale,
Médecin des Hôpitaux.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous
fait en acceptant la présidence de cette
thèse et nous l'assurons de notre respectueuse
reconnaissance.

A notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur P.F. DENOIX

Professeur Agrégé de Carcinologie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Directeur de l'Institut Gustave Roussy,
Membre de l'Académie de Chirurgie.

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous
a toujours réservé. Qu'il veuille bien
accepter le témoignage de notre reconnaissance
et nos hommages respectueux.

Au Docteur P. JURET

Médecin-Assistant à l'Institut Gustave Roussy

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Nous le prions de trouver ici l'expression
de notre gratitude, tant pour l'aide cons-
tante qu'il nous a apportée, que pour les
conditions d'amicale confiance dans lesquelles
il nous a permis de le réaliser.
Nous l'en remercions très sincèrement.

A t o u s m e s M a î t r e s

Aux Médecins de la Fondation Santé des Etudiants de France,

le Docteur	D.	DOUADY	Directeur Général
le Docteur	M.T.	JEANGUYOT	Médecin-Directeur
le Docteur	A.	JOUSSEAUME	Médecin-Directeur
le Docteur	R.	THIBLER	Médecin-Directeur

Qu'ils vouillent trouver ici l'assurance
de mon indéfectible attachement pour la
confiance qu'ils m'ont toujours témoignée.

A Mesdames

M. ARDENENS

J. ANELA

A Mesdemoiselles Y. LECHEF

A. GADEN

Mes remerciements pour l'aide technique
qu'elles ont apportée à la réalisation
de ce travail.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine T. Aubin A. Bénard H. Bulliard H. Cadenat F. Chabrol E.
Champy C. Debré R. Fey B. Gastinel P. Halphen E. Hazard R. Heuyer G.
Lantuejoul P. Laroche G. Lévy-Solal E. Lian C. Mathieu P. Mocquot P.
Mondor H. Monod R. Moreau R. Moulonguet P. Olivier E. Pasteur-Valléry-
Radot, Petit-Dutaillis D. Quénu J. Richet C. Senèque J. Strohl A. Tanon L.

DOYEN. Léon BINET

Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNÉ

2ème ASSESSEUR Gaston CORDIER.

I - PROFESSEURS

1°/ CHAIRES de SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie
Anatomie pathologique
Anesthésiologie

DELMAS A.
Delarue J.
Baumann J.

Biochimie médicale

Jayle M.F.
Schapira G.

Biologie appliquée à l'Education Physique & aux Sports

Chailley-Bert P.

Biologie médicale

Fauvert R.

Cancérologie médicale et sociale

Bernard J.

Embryologie

Giroud A.

Histoire de la Médecine et de la Chirurgie (Lariboisière)

N....

Histologie

Verne J.

Hygiène et Médecine Préventive

Joannon P.

Médecine du Travail

Desoille H.

Médecine Légale

Piedelièvre R.

Microbiologie (Bactériologie et virologie)

Fasquelle R.

Parasitologie

Galliard H.

Pathologie chirurgicale

Huguier J.

Pathologie exotique

Lavier G.

Pathologie expérimentale et comparée

Merklen F.P.

Pathologie médicale

Milliez P.

Pathologie respiratoire

Turial J.

Pathologie et thérapeutique générales

Boudin G.

Pharmacologie

Cheymol J.

Physiologie

Binet L.

Bargeton D.

Physiologie et pathologie obstétricale

Lepage F.

Physique médicale

Dognon A.

Radiologie médicale

Djourné A.

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale

Desgrez H.

Thérapeutique

N...

Conte M.

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	Desgrez P. Polonovski J.
Biologie médicale	Bourlière F.
Embryologie	Tuchmann H.
Hygiène et Médecine Préventive	Deparis M.
Parasitologie	Brumpt L.C.
Pathologie chirurgicale	Laurence G.
Pharmacologie	Lévy (Melle J.)
Physiologie	Parrot J.
Physique médicale	Kellershohn L.

2°/ CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon H.
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin M.
	Beaujon (Lortat-Jacob J.L.
	Cochin) Léger L.
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu (Fatel J.
	Pitié) Cordier G.
	Saint-Antoine (Gosset J.
	Salpêtrière) Sicard A.
	Tenon (Olivier Cl.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	Fèvre M.
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	Merle-d'Aubigné R.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	Gaudart d'Allaines (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	Mathey J.
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt J.
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy M.
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	Degos R.
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Cathala J.
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret P.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne P.
	Boucicaut (Lenègre J.
	Broussais) Soulié P.
	Cochin (Justin-Besançon L.
	Cochin) Brouet G.
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu (Bariéty M.
	Lariboisière) Sèze (S. de)
	Pitié (Dreyfus G.
	Saint-Antoine) Kourilsky R.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologique (Bichat)	Debray C.
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes L. de
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot M.

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)
Clinique neurologique (Salpêtrière)

David H.
Garcin R.

Cliniques obstétricales Baudelocque
Foch (Suresnes)

{ Lacomme M.
Merger R.

Clinique Obstétricale et gynécologique (Port-Royal)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)
Clinique stomatologique (Pitié)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)
Clinique toxicologique
Clinique traumatologique
Séméiologie médicale
Séméiologie et clinique chirurgicales
Clinique urologique (Necker)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)

Varangot J.
Renard G.
Aubry M.
Lelong M.
Marie J.
Bernard E.
Michaux L.
Coste F.
Dechaume M.
Roux M.
Lemaire A.
Gaultier M.
Padovani P.
Domart A.
Poilleux F.
Couvelaire R.
Turpin R.

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

{ Bour H.
L'Hermitte F.
Pequignot H.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
et MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES -

MM.

Anatomie

{ Cabrol C.
Couinaud C.
Gillot C.
Olivier G.

Anatomie pathologique.

{ Gauthier-Villars
{ Melle P.-Pr s/ch)
{ Abelanet R.
{ Busser F.
{ Chomette G.
{ Gouyou Ch.(M.conf.)
{ Nezeloff Ch.
{ Orcel L.
{ Paillas J.

Anesthésiologie

{ Kern E.
{ Vourc'h G.

Bactériologie

{ Barbier P.
{ Christol D.
{ Le Minor L.
{ Tournier P.

Biochimie médicale	(Baulieu Et.(m.conf))Bourillon R. (Cartier P.)Dreyfus J. Cl. (Gonnard P.)Kruh J. (Jérôme H.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	P l a s F.
Carcinologie	(Boiron M.) Denoix M. (Mathe G. (Seligmann M.
Dermato-Syphiligraphie	(Civatte J. (Duperrat B.
Electro-Radiologie	Ledoux-Lebard G.
Hématologie	(Bessis M.) Bilski-Pasquier G. (Dausset J. (Duhamel G.
Histologie	(Coujard R.(Pfs/ch)) Marois M. (Racadot J.
Hydrologie	(Besançon F. (Cornet A.
Hygiène	(Boyer J.(Pr s/ch)) Blancher G.) Corre-Hurst (Mme L.) (Sapin-Jaloustre H.
Maladies infectieuses	(Bastin R. (Dupont V.
Médecine légale	(Derobert L.(Pr s/ch)) Fournier E.) Guéniot M. (Hadengue A.
Médecine du Travail	Albahary C.
Neuro-Chirurgie	Fertuiset B.
Obstétrique	(Granjon A.) Hervet E. (Le Lorier G.) Lévy J. (Morin P.) Musset R. (Robey M.) Seneze J.) Sureau C. (Thoyer-Rozat J.

Ophthalmologie	(Brégeat P.) Dubois A. (Saraux H.
Orthopédie	(Judet R.) Meary R.) Postel M. (Ramadier J.
Oto-Rhino-Laryngologie	(Debain J.) Pialoux P.
Parasitologie	(Colvan Y. (Lapierre J.
Pathologie chirurgicale	(Barcat J.) Binet J.P. (Cauchoix J.) Cerbonnet G. (Chatelein C.L.) Dubost Ch.) Dubost Cl.) Faurel J. (Flabeau F.) Garbay M. (Garnier H.) (Cl.de) GAUDART (d'ALLAINES) Germain A. (Lataste J.) Levêque B. (Loygue J.) Mercadier M. (Natali J.) Fellerin D. (Perrotin J.) Robert H. (Thomeret G.
Pathologie exotique	Schneider J.
Pathologie expérimentale	(Benhamou J.F.) Berthaux P. (Boivin P.) Crosnier J. (Hartmann L.) Loeper J. (Maurice J.) Mikol Cl. (Richet G.

Pathologie médicale

(Aussannaire M.
(Bouvier J.
(Bouvrain Y.
(Bricaire H.
(Brissaud H.
(Brocard H.
(Bugé H.
(Catinat J.
(Chrétien J.
(Coblentz B.
(Contamin F.
(Coury C.
(Etienne J.P.
(Frézal J.
(Fritel D.
(Hennequet A.
(Himbert J.
(Housset E.
(Laroche Cl.
(Lesobre R.
(Macrez C.
(Moreau L.
(Nock J.
(Royer P.
(Tourneur R.
(Wolffromm R.

Pédiatrie-Puériculture

(Joseph R.
(Lafourcade J.
(Lepercq G.
(Mande R.
(Mozziconacci P.
(Polonovski C.
(Rossier A.
(Vialatte J.

Pharmacologie

(Boissier J.
(Lechat P.

Physiologie

(Barrès G.
(Dejours P.
(Durand J.
(Girard m.conf.
(Hugelin A.
(Scherrer J.

Physique médicale

(Chanteur J.
(Gougerot L.(m.conf)
Pr s/ch.
(Grémy F. (m.conf)
(Milhaud G.
(Pellerin P.
(Roucayrol J.Cl.
(Tubiana M. (m.conf)

Pneumo-Phtisiologie	(Kreis B. Meyer A. Renault P.
Psychiatrie	Pichot P.
	(Deniker P. Duche D.
Psychiatrie infantile	(Flavigny H. Lapresle J.
Rhumatologie	Delbarre F.
	(Cernea P. Chaput (Mme A.) m.c.agr.
Stomatologie	(Grellet M.
	(Chassagne P. Lamotte M.
Thérapeutique	(Marche J.
	(Auvert J. Moulonguet A.
Urologie	(Quenu

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM

Anatomie	Debeyre.J.
	(Aboulker P.
Clinique chirurgicale	(Amflin A. Pr s/ch. Verne J.M.
	(Perrault M.
Clinique médicale	(Rambert P. Thieffry
	(Grasset J. Mayer M.
Clinique obstétricale	(Desvignes P. Offret G.
Clinique ophtalmologique	Maduro R.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Laplane R.
Clinique pédiatrique et puériculture	Baruk H.
Clinique psychiatrique	Kuss R.
Clinique Urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	Hauduroy P. (Pr.s.Ch.)
Pathologie chirurgicale	Rudler J. (Pr.s.Ch.)

V - CHARGES DE COURS d'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE

(Boltanski E.
(Launay C.

Secrétaire Général de la Faculté

M. LENA J.

Secrétaire Principal

Melle CHAINTREUIL G.

Conservateur en chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine (Mr le Docteur HAHN A.

Conservateur

Melle Dumaître P.

Bibliothécaires

(Mmes Contet J., Forget F.
(Melles Laurent H., Le Noir G.
(Melle Quiévreux E.

Les découvertes récentes des mécanismes de l'endosynthèse du cholestérol, les efforts effectués par de nombreux chercheurs pour mettre au point des méthodes de dosage précises, l'introduction, également récente, des méthodes statistiques dans la recherche médicale carcinologique nous ont incité à faire un retour en arrière sur les travaux étudiant les rapports du cholestérol et du cancer en tentant d'expliquer pourquoi ce domaine tant exploré ne représente qu'un ensemble de résultats contradictoires certes, mais dont certains ne peuvent qu'aiguïser l'appétit d'un esprit curieux.

Ce travail, pour lequel nous demandons votre indulgence, n'a pas seulement pour seule ambition d'avoir un rôle négatif, il ne représente pour son auteur que les premiers pas dans un domaine qui bien que, comme nous l'avons dit plus haut, a déjà été très exploré, ne nous paraît l'être que très superficiellement. Il nous semble en effet nécessaire de tenir compte des progrès effectués dans la connaissance du métabolisme du cholestérol et dans les recherches cliniques et biologiques en carcinologie pour reprendre cette étude des rapports du cholestérol et du cancer, tout d'abord sur des bases simples, comme la recherche de la signification pronostique de la cholestérolémie, et puis de les poursuivre à l'aide des connaissances nouvelles, afin de les approfondir.

Dans ce travail que nous soumettons à votre appréciation, nous ferons successivement un bref historique des travaux étudiant les rapports du cholestérol et du cancer, un court exposé sur les connaissances actuelles du métabolisme du cholestérol, un aperçu sur nos premières et modestes investigations, pour conclure sur les hypothèses de travail qui nous semblent devoir être retenues et sur lesquelles nous entendons nous appuyer pour poursuivre nos recherches.

CHOLESTÉROL et CANCER

Les données de la pathologie expérimentale concernant l'étude des rapports entre le cholestérol et le cancer fourmillent de contradictions, de telle sorte que chacun peut y trouver les résultats venant confirmer ses hypothèses personnelles. Nous avons pour notre part pris connaissance des résultats d'un grand nombre de travaux et nous sommes dans l'impossibilité d'affirmer que le cholestérol et le cancer ont des liens communs, ou qu'ils n'en n'ont pas. Le cholestérol a-t-il un pouvoir carcinogénétique ? Est-ce au contraire un constituant bénéfique ? Voyons ce qu'en pensent les chercheurs qui, pendant un demi-siècle, ont étudié ce difficile problème.

Les différents auteurs qui ont entrepris cette étude l'ont abordée de diverses manières. Tout d'abord, on a essayé de déterminer la teneur en cholestérol des tumeurs : WOLTER (1913), LOEYER et collaborateurs (1921)(85) ROFFO et CORREA (1926) (114), VARGAS (1932)(147), BRONSTEIN et WOLHENSOHN (1935) (14), BUGNARD et collaborateurs (1932) (15-16) BIERICH et LANG (1936) (8), mettent en évidence une augmentation du taux de cholestérol dans les tissus tumoraux; les tumeurs bénignes étant, d'après GADE (1921) (41), plus pauvres en cholestérol que les tumeurs malignes; LANG (1939) (78) concluant par ailleurs qu'il existe un parallélisme étroit entre la malignité d'une tumeur et sa teneur en cholestérol.

On a également étudié les résultats de l'administration de cholestérol à des animaux, soit qu'on leur injecte du cholestérol, soit qu'on ajoute du cholestérol à leur nourriture : ROBERTSON et BURNETT (1913) (113), ROFFO (1929) (115), CORREA (1933) (91), notent un effet accélérateur sur les tumeurs transplantées, alors que SANDRAIL (1925) (122) constate que chez le lapin badigeonné au goudron apparaît à la phase précancéreuse une hypercholestérolémie et que, ^{selon} HARNES (1929) (55) pour les animaux sur lesquels on a greffé artificiellement une tumeur, il y a chez les sujets qui succombent une hypercholestérolémie correspondant à la phase d'évolution rapide de la tumeur.

ROBERTSON et BURNETT (1913) (113) BAUMANN et collaborateurs (1940)(4) affirment qu'il n'existe aucune influence sur les tumeurs spontanées; ces conclusions étant d'ailleurs fortement contestées par d'autres auteurs qui démontrent qu'elles ne reposent sur rien; c'est ainsi que TRUHAUT (1947) (144) émet l'hypothèse que ces résultats sont peut-être dûs aux impuretés accompagnant le cholestérol.

D'autres chercheurs (CLEMENT G. et J. - LEBRETON E.)(1952)(25)admettent dans le cas, très particulier il est vrai, de l'hépatome expérimental du rat blanc que le cholestérol administré aurait un effet freinateur.

A propos de la teneur en cholestérol des tissus tumoraux, BIERICH et LANG introduisent une distinction entre cholestérol libre et estérifié et trouvent qu'il existe un antagonisme entre le sarcome de JENSEN (tumeur à croissance lente) où le cholestérol estérifié domine (de même que la nécrose) et le carcinome de FLEXNER JOBLING (tumeur à croissance rapide) où c'est le cholestérol libre qui est très augmenté.

Par contre, les recherches sur l'hépatome expérimental du rat blanc (CLEMENT G. et J. - LEBRETON E.) mettent en évidence une augmentation globale des cholestérols libres et estérifiés.

D'autres hypothèses virent le jour; mentionnons celles qui attribuèrent à certains dérivés du cholestérol, qui seraient formés lors du métabolisme, un rôle carcinogénétique (COOK et KENNAWAY) (28). Cette hypothèse trouve un support dans les travaux de WIELAND (152), effectuant la transformation in vitro du cholestérol en méthyl-cholanthrène, en fait on n'a jamais pu prouver l'existence de ce mécanisme in vivo.

D'autres essais ayant pour but la recherche du rôle cancérigène du cholestérol furent effectuées : KENNAWAY, ROFFO, PEACOCK (106) tentèrent de le démontrer dans le cas du cholestérol chauffé, mais KIRBY en faisant ingérer du cholestérol chauffé à 270, 300 ° à des rats, n'obtint pas de tumeurs stomacales, infirmant par là les conclusions de ROFFO.

Les chercheurs pensèrent également au rôle possible des radiations transformant le cholestérol en substance cancérigène : ce sont

encore de nombreux travaux de ROFFO et collaborateurs, de KAWAGUSHI (72), ceux in-vitro de WINDAUS (154), de BAU'ANN et RUSCH, ceux avec irradiation par rayons X de TRUHAUT. Tous ces travaux n'aboutirent à aucun résultat positif.

On essaya alors de chercher dans les organes des animaux cancéreux s'il n'existait pas de substances cancérigènes, aboutissement du métabolisme du cholestérol : travaux de SHABAD (131), ceux de SANNIE, TRUHAUT et GUERIN M. (123-124), sur l'insaponifiable où ils découvrent l'activité cancérigène de stérols précipitables par le digitonoside, mais l'étude détaillée de ceux-ci montra que leur spectre n'était pas superposable à celui des hydrocarbures cancérigènes.

Certains chercheurs ont pu réussir à préparer des insaponifiables de foie, et d'autres organes de sujets cancéreux et non-cancéreux doués d'activité cancérigène HIEGER (63), SHABAD (131) DES LIGNERIS (36), STEINER (134).

D'autres auteurs émirent l'hypothèse que le cholestérol pouvait intervenir par son rôle sur la perméabilité cellulaire, favorisant l'augmentation des échanges, et, de ce fait, favorisant le processus cancéreux : WOLF (155), MENDELEEFF (99), démontrèrent cet accroissement de la perméabilité de la cellule cancéreuse; TRAUBE (143), KATENSTEIN, KNAKE (70), en ajoutant du cholestérol à des cultures mixtes de tissu épithélial et de tissu conjonctif activent leur croissance : c'est "le pouvoir énergétique activant du cholestérol", de KATENSTEIN.

Mentionnons ici les travaux sur l'antagonisme Athérome-Cancer qui, sans aucun doute, si l'on en juge par les résultats obtenus par de nombreux chercheurs, est le caractère le plus nettement significatif que l'on ait trouvé jusqu'ici dans l'étude des rapports du métabolisme lipidique et de la carcinogénèse. Tour à tour, BUSCH (1924) (20), CASPER (1932) (21), SCHNEIDER (1936) (128), TICHY (1954) (140), JUHL (1954-1961) (66), ELKELES (1956) (40), ont montré, tant dans le domaine expérimental, que dans les investigations histopathologiques pratiquées systématiquement, qu'il existe un antagonisme marqué entre la maladie athéromateuse et le cancer.

Cet antagonisme a été retrouvé dans les recherches expérimentales effectuées sur des rats et des lapins à l'Institut Gustave Roussy (JURET, GERARD-MARCHANT et collaborateurs), (résultats non publiés).

Ce bref aperçu sur les recherches de la pathologie expérimentale montre qu'elles aboutissent à des résultats d'une inconstance telle, qu'ils ne peuvent être considérés comme définitifs. De plus, on se doit de souligner qu'un grand nombre de travaux furent effectués alors que la connaissance du métabolisme du cholestérol en était à ses premiers balbutiements, la plupart des auteurs n'étant pas, dès lors, en mesure de faire la distinction entre cholestérol exogène et cholestérol endogène.

o

o

o

Les recherches dans le domaine expérimental ne nous permettant pas d'avoir une opinion très précise sur les rapports entre le cholestérol et le cancer, on peut se demander si les investigations cliniques ont été plus probantes.

Essayons de faire rapidement l'historique des documents qui ont été publiés sur l'hypercholestérolémie chez les cancéreux, WEIL (1915)(151), BLOOR (1916), DENIS (1917)(35), MYERS (1924), LOUROS & GAESSLER (1927)(87), MATTICK & BUCHWALD (1923)(98), BOLAFFI (1930)(12), SUIT et NAKAHARA (1931)(136), BUGNARD et collaborateurs (1931)(15), VON NOEL (1931)(103), BURGHEIM et JOEL (1931)(19), WILLHEIM et FUCKS (1932)(153), VARGAS (1932)(147), JURA (1933)(67), SUMEGI (1933)(135), KINGREEN (1933)(73), GOLDFEDER (1934)(42), BIERICH & LANG (1936)(8), TAKIZAWA (1937)(137), A. de PALO (1939)(105), MARUTA et INAWASIRO (1938)(96), notent une augmentation progressive de la cholestérolémie chez les sujets porteurs de tumeurs malignes, pendant que, dans le même temps, d'autres publications, moins nombreuses il est vrai, signalent une hypercholestérolémie chez les cancéreux : CURRIE (1924)(33), GUTHMANN (1930)(52), GRAFF (1938)(45), BOCKELMANN et MUHLBOCK (1937)(11), REDING (1939)(111), KNUDSON, STURGESS et BRYAN (1939)(76).

D'autres ne constatent aucune relation entre le cancer et la cholestérolémie : CHAUFFARD et collaborateurs (1920), CORRADO, SESTINI (1929), YOSHIOKA (1927)(158), DOWNES et PACK (1932)(39), DANENBERG (1932)(34), KAUFMANN et ERDMANN (1932)(71), MYERS et BINFORDTHRONE (1932)(100), LASCH et LUSTIG (1932)(79), HUGUENIN et collaborateurs (1952)(65).

D'autres enfin sont moins catégoriques, comme TRUHAUT, qui constate une augmentation du cholestérol total (avec prédominance sur le cholestérol estérifié), mais ne la retrouve pas systématiquement liée au cancer, ou BERNSTEIN et ELIAS (1928)(6), RONDONI (1930)(120), G. de VOS (1932)(150), qui attribuent conjointement un rôle inhibiteur aux phospholipides, ou comme BULLOCH, CRAMER (1913), HARMS (1937)(54), qui notent surtout une baisse du cholestérol estérifié, alors que le cholestérol total est inchangé, ce qui modifie le rapport : Cholestérol libre
Cholestérol estérifié.

TITON (1948)(141) voit une différence entre la cholestérolémie de cancéreux traités et non-traités, ces derniers ayant une cholestérolémie normale, les cancéreux traités une hypocholestérolémie.

D'autres encore, (MATTICK et BUCHWALD) attribuent une signification particulière au cholestérol plasmatique : "l'hypercholestérolémie plasmatique est la manifestation la plus caractéristique des troubles lipidiques du sérum des cancéreux" (LERICHE - 1948 - 83).

LACHAPELE, RABIN et DELMON (1954) (77), démontrent l'intérêt de l'étude du pouvoir cholestérololytique du sérum des cancéreux.

TRUHAUT (1953)(145) fait intervenir l'âge des malades, les sujets dépassant 45 ans présenteraient plus fréquemment une hypercholestérolémie que les sujets jeunes, même si les tumeurs dont ils sont porteurs sont hautement malignes.

Ces données contradictoires semblent avoir abouti à une baisse très nette de l'intérêt suscité pour l'étude du cholestérol et du cancer au cours de ces dernières années.

Pendant le même temps, nos connaissances sur l'endosynthèse du cholestérol et la place de ce dernier au centre de divers métabolismes, se faisaient plus complètes et plus précises, les cancérologues uniformisaient leur point de vue sur la classification des étapes du processus cancéreux (146).

Deux grandes causes d'erreurs, à notre avis, sont responsables de ces contradictions :

- la non-uniformité des dosages du cholestérol,
- l'absence ou la différence de classification des divers stades des cancers observés.

En 1954, CLEMENT (26), dans son étude synthétique sur le problème cholestérol-cancer, attirait l'attention sur la difficulté de conclure en formulant des réserves sur les chiffres de cholestérol donnés. Les différents auteurs utilisant des techniques de précipitations très diverses et une méthode colorimétrique non spécifique du cholestérol.

Ces incertitudes dans la mesure du cholestérol total du sérum ont été très bien étudiées par DE TRAVERSE et collaborateurs (37) qui ont mis l'accent sur les erreurs dans l'extraction de l'instabilité de la réaction de LIEBERMAN.

Effectivement, si l'on se rapporte à l'excellent travail effectué par BARGETON et collaborateurs (3), étudiant les résultats fournis par trois méthodes de dosages du cholestérol sérique, on est frappé par les grandes différences existant dans l'appréciation de la cholestérolémie.

"Il nous semble que le premier point à régler, si on veut faire un progrès dans la standardisation des méthodes classiques de dosage du cholestérol est de bien s'entendre sur une technique de référence indiscutable qui puisse servir à des opérations de comparaison sur la valeur des méthodes". (GUILLOT M.) (Annales de Biologie Clinique 1957)

Une cause d'erreur encore plus grande surgit lorsque l'on doit rapporter la cholestérolémie trouvée à un "stade cancéreux" précis, la classification des cancers par stades cliniques étant intervenue récemment.

Une uniformisation dans les méthodes de dosages aurait eu l'avantage de permettre, sans aucun doute, une synthèse plus exacte de tous les travaux réalisés.

Comme autres causes d'erreur possible, il faut citer également dans les études expérimentales les phénomènes de nécrose, les facteurs nutritionnels et hormonaux, qui modifient considérablement les conditions de recherches.

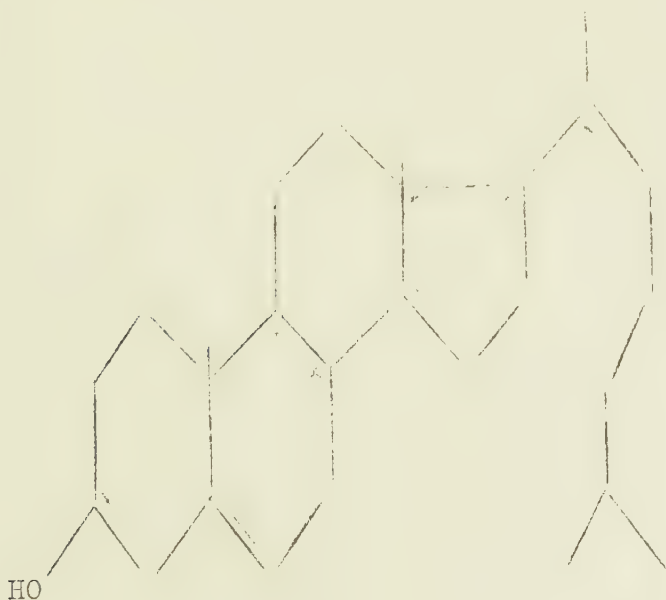
De ce bref rappel historique sur le problème des rapports cholestérol-cancer, que conclure ? sinon que les résultats en sont très décevants.

Cette déception semble avoir été ressentie dans le monde des chercheurs et c'est sans doute ce qui explique leur désaffection pour ce problème. Cependant, tous n'ont pas abandonné, et les récents travaux de HIEGER (63-64) en cancérologie expérimentale démontrant le pouvoir cancérigène du cholestérol dans le sarcome de la souris, et ceux de JURET (68-69) en clinique humaine, étudiant la signification pronostique de la cholestérolémie dans le cancer du sein, (cancer dont les stades sont bien précisés), ont donné à l'étude des rapports entre cholestérol et cancer, un renouveau d'intérêt.

METABOLISME du CHOLESTEROL

Un fait nouveau nous semble devoir être en faveur d'une reprise de cette étude d'une façon plus systématique : les progrès considérables réalisés ces dernières années dans la connaissance du métabolisme du cholestérol. - Il nous paraît utile, pour éclaircir ce point de vue, de faire un bref rappel historique de l'évolution des connaissances sur le cholestérol.

C'est en 1769 que POULIETIER DE LA SALLE isole pour la première fois le cholestérol, (longtemps confondu avec le blanc de baleine), des calculs biliaires - Il fut distingué des lipides par CHEVREUL qui proposa le nom de cholestérine et trouve en 1815 que cette substance est insaponifiable. Il faudra attendre 1859 pour voir BERTHELOT préciser que c'est un alcool, et 1910 pour que GRIGAUT (48), publie un "Procédé colorimétrique de dosages de la cholestérine dans l'organisme". La formule exacte du cholestérol fut établie en 1932, grâce aux travaux de WINDAUS, WIELAND, ROSENHEIM, BORSCHKE, FIESER, KING, DIELS, etc...



$C_{27}H_{46}O$ Δ^5 Cholestène 3 β ol.

Quelle est l'origine du cholestérol ? Elle est double : à la fois exogène et endogène et la proportion du cholestérol exogène ne représente qu'une faible part de la totalité du cholestérol circulant dans l'organisme, comme l'ont précisé les travaux de CHEVALLIER (23-24) sur le rat, et ceux de GOULD et collaborateurs (43-44).

C'est grâce à la méthode des isotopes radioactifs que l'on a pu progresser dans la connaissance de l'endosynthèse du cholestérol.

En 1937, RITTENBERG et SCHOEINHEIMER (112) constatent que lors de l'administration d' "eau lourde" à des souris, la moitié de l'hydrogène du cholestérol est remplacé par du deutérium. En 1950, à partir d'acide acétique marqué par ^{14}C LITTLE & BLOCH (84) trouvent que les carbones 13, 18, 19, 26 et 27 du cholestérol provenaient du CH_3 de l'acide et les carbones 10 et 25 du COOH de l'acide.

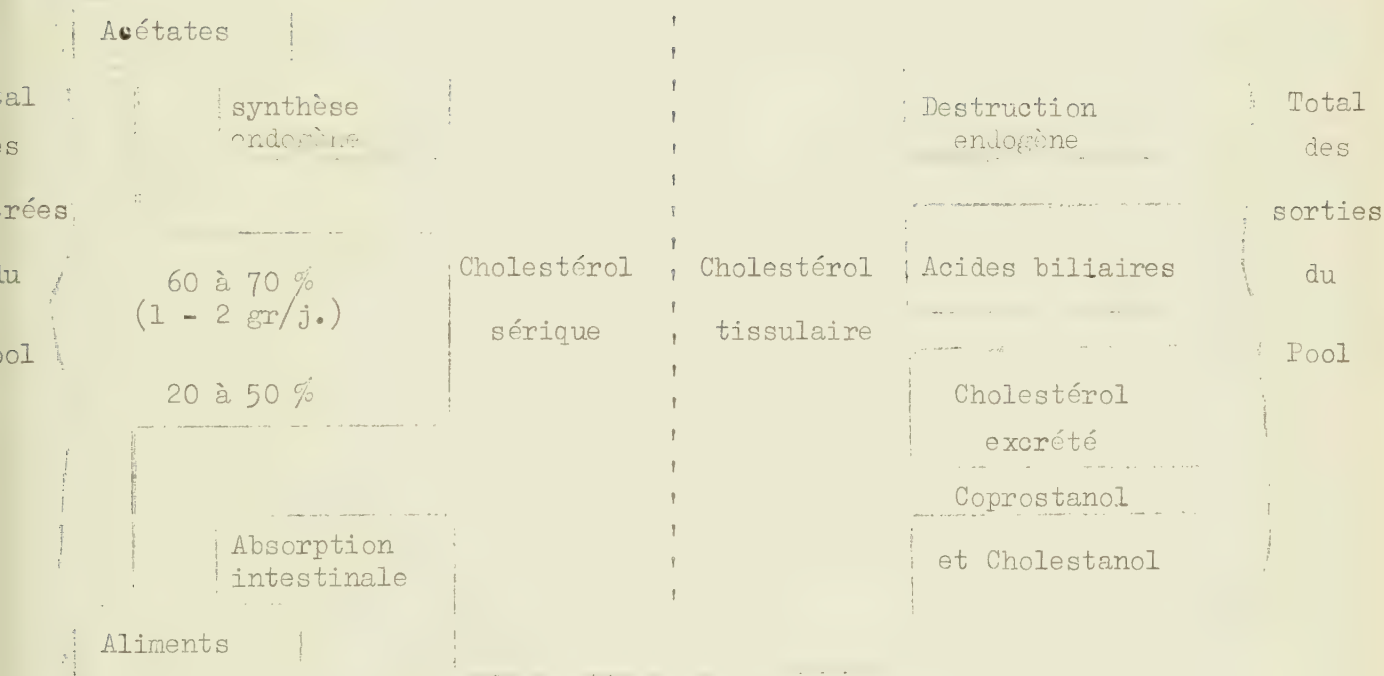
Ces résultats furent confirmés et complétés par les travaux de WUERSCH, HUANG, BLOCH (157) et ceux de HELLMAN et collaborateurs (61) et GOULD et collaborateurs chez l'homme.

Cette synthèse a lieu principalement dans le foie, mais également dans les reins, les surrénales, le pancréas, les testicules, l'intestin grêle, la peau, SHERE et collaborateurs (132-133), le placenta POPJAK, BICKLIANS (108), les poumons et la rate LEITES (81), ARELOUS et SOULA (1).

Elle a lieu à partir de l'acétate actif qui a lui-même une triple origine :

- origine protidique et glucidique par l'intermédiaire de l'acide pyruvique
 $\text{Acide Pyruvique} + \text{Co A} + \text{DPN} \longrightarrow \text{Acétyl Co A} + \text{DPN H}_2 + \text{CO}_2$
- origine lipidique surtout : l'acétate actif provient du catabolisme des acides gras comme l'ont montré les travaux de LIPMAN (82), OCHOA, GREEN (46-47) LYNEN (88-89-90).

ENTREES, SORTIES et "POOL" du CHOLESTEROL.



(d'après CURRAN & Collaborateurs)
)
 (et F. CHEVALLIER.)

L'acétate actif peut servir à des acétylations diverses, ses voies principales d'utilisation sont :

- l'oxydation dans le cycle de KREBS apportant l'énergie nécessaire à la cellule,
- la biogénèse des lipides pour la mise en réserve de l'excès alimentaire,
- la biogénèse du cholestérol par l'intermédiaire des acides gras.

La biosynthèse du cholestérol comporte une chaîne de réactions partant de l'acétate actif et passant par une suite d'étapes intermédiaires dont les principaux chaînons linéaires sont : l'acide mévalonique, l'isopentenyl pyrophosphate et le squalène. A partir du squalène, se produirait une cyclisation (BLOCH et WOODWARD) et deux migrations de "WAGNER-MEERWEIN" aboutissant à la constitution d'un corps cyclique : le lanostérol. Ce dernier est ensuite transformé en cholestérol par une suite de réactions d'oxydations.

Il est très vraisemblable qu'à chacun des stades de cette transformation de l'acétyl coenzyme A, en cholestérol, correspond un système enzymatique particulier.

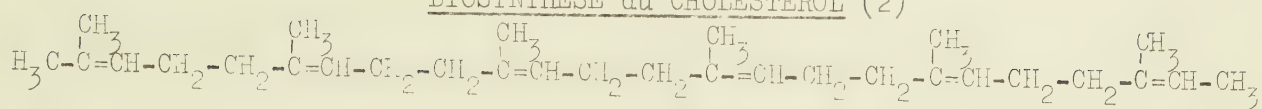
Dans la biosynthèse du cholestérol à partir des acides gras réside peut-être l'explication qu'après ingestion des lipides la biogénèse hépatique des acides gras est inhibée, tandis que celle du cholestérol est activée. - Inversement, l'ingestion de cholestérol conduit à une inhibition presque totale de la synthèse hépatique.

Ainsi donc, la biosynthèse du cholestérol est soumise à une "autorégulation" qui serait, MARVIN et collaborateurs (97), une rétro-régulation (feed back control) par inhibition d'une des réactions de la biogénèse : la réduction de l'hydroxyméthyl-glutaryl Co A en acide mévalonique.

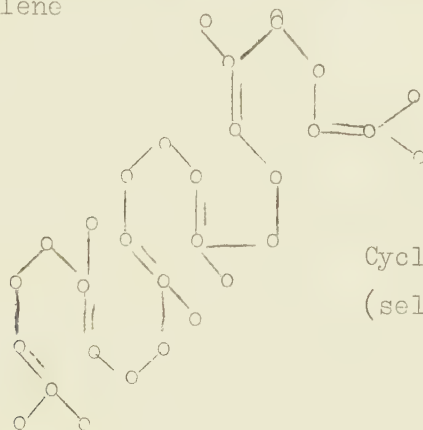
Quelle est la destinée de ce cholestérol, dont nous venons de rappeler brièvement l'endosynthèse ?



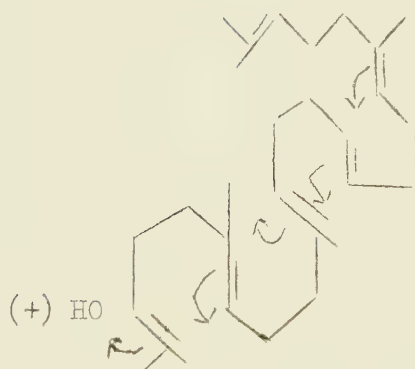
BIOSYNTHESE du CHOLESTEROL (2)



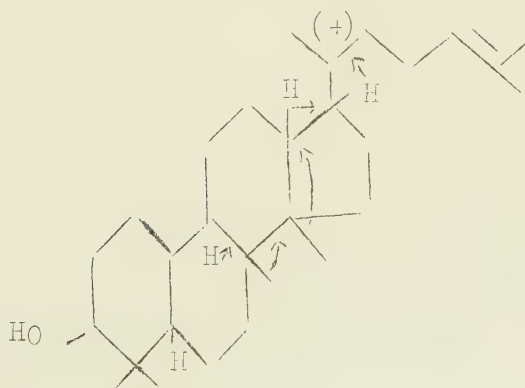
Squalène

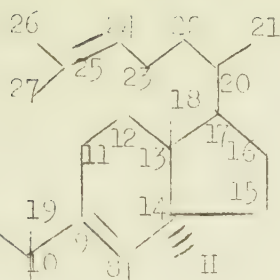


Cyclisation du Squalène
(selon BLOCH & WOODWARD)

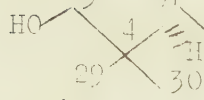


Migration de
" WAGNER - MEERWEIN "



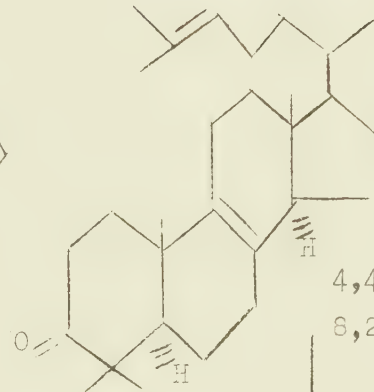


LANOSTEROL



oxydation

oxydation

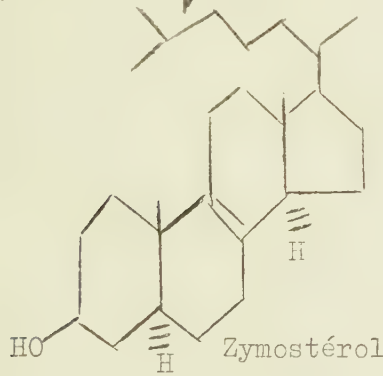


4,4 Diméthylcholesta
8,24 diène 3 one

oxydation

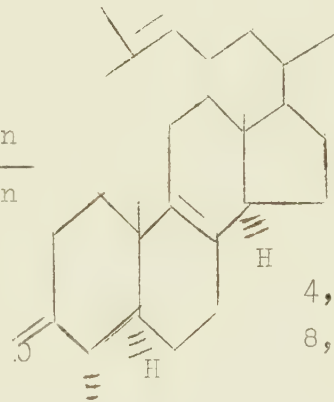
(-CO₂)

4,4 Diméthylcholesta
8,24 Diène 3 ole

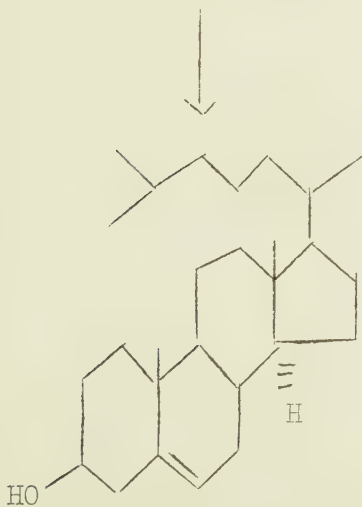


Zymostérol

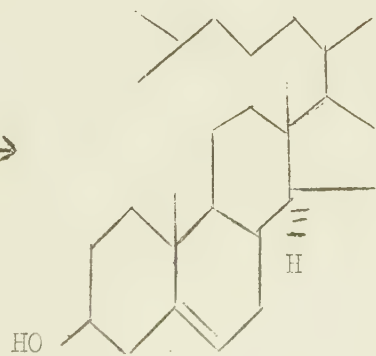
oxydation
réduction



4, Méthylcholesta
8,24 Diène 3 one



Desmostérol



Cholestérol

Nous connaissons les relations entre le cholestérol et les stéroïdes hormonaux; la part du cholestérol et de ses esters dans la constitution d'association complexe; les lipoprotéines sériques; son rôle de précurseur dans la formation d'acides biliaires; sa filiation avec la vitamine D 3 (via le 7 dihydrocholestérol).

Il est communément admis depuis les travaux de HAYANO, HEARD, MECHTER, NELSON, SABA, ZAFFARONI... que le cholestérol est un précurseur des corticostéroïdes. Le cortex surrénalien est en effet très riche en cholestérol (5 % du poids de la glande). Sous l'action de la corticotropine il y a une diminution du cholestérol et libération de la corticostéroïde, d'où l'on admet que le cholestérol est un précurseur.

Effectivement, quand on injecte du cholestérol marqué avec ^{14}C on constate la formation d'hydrocortisone marquée. Il y aurait également une autre voie : ZAFFARONI a montré que l'acétate pouvait être un précurseur. On retrouve dans la glande après injection d'acétate marqué :

- du cholestérol marqué,
- de l'hydrocortisone marqué,
- du 17 OH corticostéroïde marqué,

Mais, la teneur en hormones marquées est six fois celle du cholestérol.

Les travaux de MACHEBOEUF (93-94-95) et de ses disciples, ont mis en évidence l'existence d'associations complexes dont le cholestérol et ses esters étaient des constituants importants, sur le rôle desquels on s'interroge encore aujourd'hui à propos de leur participation à la pathogénie de l'athérome, dont nous avons vu précédemment les rapports avec le cancer.

Ces associations complexes les lipoprotéines sériques furent séparées chimiquement en deux groupes bien différenciés par COHN et son école, qui précisèrent en outre l'importance du cholestérol dans ces associations. Les lipoprotéines alpha à forte densité, renfermant 35 à 40 % de lipides, dont 10 à 15 % de cholestérol, les lipoprotéines bêta, plus légères, renfermant 70 à 80 % de lipides dont 30 à 35 % de cholestérol.

Les recherches de BLOCH et collaborateurs ont montré que le cholestérol était un précurseur biologique des acides biliaires pour les deux tiers au moins, et que 75 à 80 % du cholestérol circulant seraient finalement éliminés comme sels biliaires, après plusieurs passages par le cycle entéro-hépatique.

Il n'est point besoin d'insister plus longtemps pour montrer l'importance du cholestérol qui paraît être une "plaque tournante" dans des métabolismes particuliers et tellement différents.

Cette brève évocation n'est pas sans nous inciter à l'humilité lorsque l'on étudie les rapports du cholestérol et du cancer. Il n'est pas douteux en effet, que lors des investigations étudiant ces rapports, de nombreux autres facteurs sont intervenus. Comme nous venons de le voir, le cholestérol est l'aboutissement d'une vingtaine d'étapes intermédiaires et un précurseur de métabolites divers et importants dont certains, les hormones, ont un rôle bien connu en cancérologie.

CHOLESTEROL et HORMONES



CHOLESTEROL

PREGNENOLONE

DESYDRO EPIANDROSTERONE

PROGESTERONE

ANDROSTENEDIONE

17 Hydroxy-
progesterone

II Désoxy-
corticostérone

II β Hydroxy

ANDROSTENEDIONE

OESTRONE

Δ^4 ANDROSTENE 3 ONE

17 β OL
(ou Testostérone)

OESTRADIOL

II HYDROXY

CORTICOSTERONE

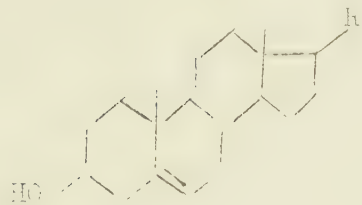
ALDOSTERONE

II DESOXYCORTICOSTERONE

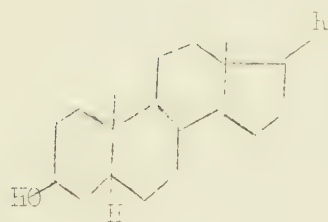
HYDROCORTISONE

CHO. ESTEROL et ACIDES BILIAIRES

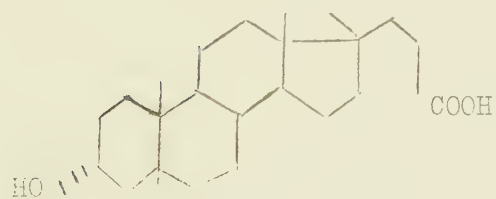
CHOLESTEROL



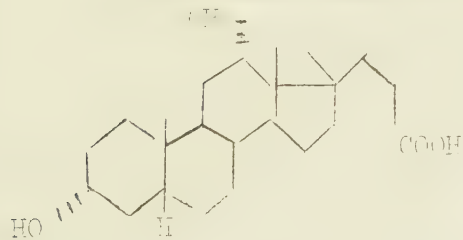
COPROSTANOL



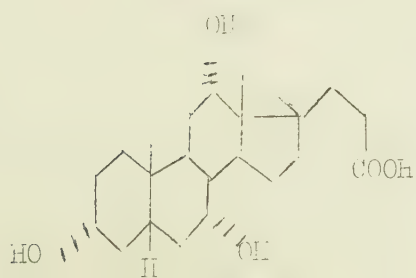
ACIDE LITHOCHOLIQUE



ACIDE DESMOXYCHOLIQUE



ACIDE THIOCHOLIQUE



Les deux premiers chapîtres de ce travail n'avaient pour but que de préciser les difficultés auxquelles on doit s'attendre lorsque l'on veut résoudre le problème des relations entre le cholestérol et le cancer.

Ces difficultés ont été rencontrées par de très nombreux chercheurs dont les conclusions divergent - Elles sont dûes, non seulement à l'absence de connaissance précise sur la carcinogénèse, mais également à la complexité des rôles du cholestérol dans le métabolisme.

Nous exposerons maintenant les premiers résultats que nous avons obtenus, étudiant la signification pronostique de la cholestérolémie avant greffe chez de petits animaux de laboratoire :

- rats WISTAR greffés avec la Tumeur T₈ de GUERIN,
- souris SWISS greffées avec l'ascite d'EHRlich.

CROISSANCE d'UNE TUMEUR GREFFEE (T₈ épithélioma de GUERIN (+)
et SURVIE de 36 RATS mâles WISTAR en fonction de leur
CHOLESTEROLEMIE AVANT GREFFE

MATERIEL et METHODE

L'expérimentation porte sur 36 rats mâles de souche Wistar, âgés de 5 mois, dont le poids oscille entre 226 et 378 grammes.

Ces animaux sont répartis par groupes de trois dans des cages métalliques et leur nourriture de base est constituée, depuis l'âge de deux mois par des "biscuits" d'une alimentation synthétique ainsi composée :

- grains de blé écrasés,
- graines de lin écrasées,
- farine de luzerne,
- levure de bière,
- cretons de viande,
- poudre de foie,
- carbonate de calcium et chlorure de sodium.

L'eau de boisson est fournie à volonté dans des biberons de verre.

Les prises de sang sont effectuées par ponction au niveau du sinus rétro-orbitaire, à l'aide d'une pipette Pasteur, prélevant 3 à 4 ml de sang.

La cholestérolémie a été déterminée à partir de 1 ml. de sérum par la méthode de précipitation de Delsal et la méthode colorimétrique de Lieberman-Burchard (lecture à l'électrophotomètre Meunier (590_{mp}))

La tumeur utilisée est l'épithélioma T₈ de GUERIN - les greffons étant constitués, non par la tumeur elle-même, mais par des portions de volumineux ganglions métastatiques inguinaux et axillaires, les recherches antérieures ayant montré que les animaux implantés dans ces conditions présentaient un pourcentage de prise de greffe de 100 %.

Le poids du greffon utilisé pour chaque animal est de 140 mg (± 4).

Les greffons sont introduits dans une poche ménagée sous la peau, préalablement épilée et incisée au niveau de la région lombaire droite, l'incision est refermée par deux agraffes.

La croissance de la tumeur est suivie par des mesures prises au pied à coulisse le 14ème, le 21ème et le 28ème jour qui suivent l'implantation du greffon. La tumeur est également mesurée au décès.

Les mensurations sont effectuées par deux expérimentateurs qui apprécient au pied à coulisse deux directions perpendiculaires, les tumeurs étant assimilées à un rectangle dont la surface est représentée par la moyenne des deux résultats, afin d'éliminer le facteur personnel d'appréciation.

Les animaux sont pesés avant la prise de sang et avant chaque mensuration de la tumeur.

(*) GUERIN (M.) GUERIN (P.)

Epithélioma de l'utérus du rat lymphotrope et transplantable

Bull. Ass. Franç. Et. Cancer 23 - 632-646 - 1934.

CHOLESTEROLEMIE (Rats)

(Méthode de Précipitation de DELSAL)

MELANGE DE DELSAL.	{	Méthylal.....4 Vol.
		Méthanol.....1 Vol.

Mode Opératoire

- Mettre dans un tube à hémolyse, tarés (Pyrex)
2,5 ml du mélange méthylal - méthanol (4/1) et
1 ml de sérum, versé goutte à goutte.
- Agiter avec un petit agitateur effilé pendant 3 à 8 mn,
- Centrifuger progressivement 3 fois (à 1 800
(à 2 600
(à 3 400
- Verser le liquide surnageant dans une capsule Pyrex de 50 ml,
- Effectuer 3 lavages successifs avec chaque fois 2,5 ml de méthylal-méthanol,
en remettant chaque fois le culot en suspension avec l'agitateur. Centrifuger chaque fois et joindre tous les liquides de lavage dans la coupelle.
- Mettre pendant une nuit à l'étuve à 37°
- Reprendre le résidu des coupelles par 10 ml de chloroforme.
- Laver la coupelle 3 fois en faisant tomber le chloroforme goutte à goutte tout autour de la coupelle et en lavant le bec des bords. Tube gradué bouché.
- Puis dans un tube à essai réaction de Lieberman :
 - 1 ml de solution chloroforme-cholestérol du tube gradué.
 - + 4 ml de C.H. Cl₃
 - + 2 ml anhydride acétique
 - + 2 gouttes de mélange SO₄ H₂ 1 Vol.)
H₂ O 1 Vol.)
- Faire tomber au centre du tube, agiter, mettre le tube à l'obscurité pendant 30 mn à partir de la seconde précise où on a mis SO₄ H₂.
- Lire au photomètre Meunier, après 30 mn au minimum et 40 mn au maximum (590 m μ).

41

CROISSANCE DE LA TUMEUR T8 de GUERIN GREFFEE
à 36 RATS WISTAR, EN FONCTION DE LEUR CHOLESTEROLEMIE AVANT GREFFE

Nombre d'ani- maux	Cholé- stérol	Surface de la tumeur(cm ²)			Poids (gr)		
		14ème j.	21ème J.	28ème j.	14ème j.	21ème j.	28ème j.
1	0,30	7,0	17,1	29,0	408	432	402
2	0,30	8,6	13,7	23,2	319	330	311
3	0,40	1,7	4,6	11,2	310	314	313
4	0,40	4,2	8,6	14,6	264	282	285
5	0,40	8,6	13,7	20,2	361	389	340
6	0,45	6,1	12,4	10,8	358	361	314
7	0,50	2,3	7,2	10,0	281	292	283
8	0,60	1,4	4,5	7,2	284	271	258
9	0,60	8,4	19,7	31,6	365	412	422
10	0,60	7,9	19,2	29,2	369	369	361
11	0,60	2,9	7,2	11,5	334	340	341
12	0,70	5,8	12,4	20,5	419	430	392
13	0,70	7,4	17,2	35,5	314	309	285
14	0,70	1,7	7,8	17,7	378	375	392
15	0,75	1,2	4,4	9,0	305	298	290
16	0,75	2,7	5,1	11,8	339	335	313
17	0,80	1,1	4,5	8,1	439	453	425
18	0,80	12,5	18,5	28,6	355	364	353
19	0,80	4,9	8,7	14,7	358	364	358
20	0,80	3,7	7,4	13,5	304	283	252
21	0,80	5,7	11,1	18,0	315	230	311
22	0,80	7,7	15,1	19,7	367	361	351
23	0,80	6,5	13,4	26,0	377	370	350
24	0,80	4,4	9,4	12,2	349	348	339
25	0,80	4,4	10,8	28,3	314	326	321
26	0,80	1,6	3,4	18,8	412	420	320
27	0,80	7,8	17,6	34,4	290	314	333
28	0,80	2,4	7,0	14,0	249	261	249
29	0,90	5,5	8,3	12,9	371	370	374
30	0,90	7,5	15,4	25,3	271	288	275
31	1,00	9,6	11,7	27,5	294	296	303
32	1,00	3,8	7,0	14,5	352	370	358
33	1,10	6,8	13,0	22,0	348	340	354
34	1,10	2,0	6,6	10,8	365	374	362
35	1,20	2,2	5,2	9,3	337	330	325
36	1,30	0,6	3,2	6,1	380	371	316

Nombre d'ani- maux	Cho- lé- stérol	SURVIE (en jours)																
		28	32	33	34	35	36	37	38	41	42	44	45	46	48	53	57	
1	0,30			+														
2	0,30		+															
3	0,40							+										
4	0,40							+										
5	0,40	+																
6	0,45										+							
7	0,50										+							
8	0,60							+										
9	0,60										+							
10	0,60				+													
11	0,60								+									
12	0,70				+													
13	0,70										+							
14	0,70												+					
15	0,75										+							
16	0,75													+				
17	0,80									+								
18	0,80				+													
19	0,80											+						
20	0,80							+										
21	0,80										+							
22	0,80						+											
23	0,80						+											
24	0,80															+		
25	0,80					+												
26	0,80													+				
27	0,80						+											
28	0,80			+														
29	0,90										+							
30	0,90		+															
31	1,00				+													
32	1,00			+														
33	1,10														+			
34	1,10																+	
35	1,20													+				
36	1,30																	

SURVIE de 36 RATS ♂ WISTAR
 en FONCTION de leur CHOLESTEROLEMIE
 AVANT GREFFE (T_8) de GUERIN



R E S U L T A T S

Les 36 rats utilisés présentent un taux de cholestérol compris entre 0,30 gr/l et 1,30 gr/l - la cholestérolémie moyenne étant de 0,746 gr/l.

Le poids des animaux le jour du prélèvement est compris entre 226 et 378 grammes et n'est pas lié au taux de cholestérol. Les variations de poids constatées au cours du développement du cancer sont sans relation avec la cholestérolémie.

L'étude du rapport possible pouvant exister entre le développement de la tumeur en fonction du taux de cholestérol initial ne donne pas de valeur significative. La corrélation (r) et la signification (s) sont respectivement : (+)

Chol./Surf.	r	s
16ème jour	- 0,19	- 20 à - 30 %
21ème jour	- 0,24	- 10 à - 20 %
28ème jour	- 0,16	- 30 à - 50 %

De même, la date d'apparition, le siège et la taille des métastases sont sans relation avec la cholestérolémie initiale.

Par contre, il nous est apparu indéniable qu'il existe un rapport entre la cholestérolémie initiale et la survie des animaux greffés. En effet, les animaux porteurs de la tumeur T.8, sont morts du 28 au 57ème jour qui a suivi la greffe avec une survie moyenne de 39, 67 jours (+)

(+) Unité de Statistique de l'I.G.R.

La corrélation existant entre la cholestérolémie initiale et la survie est égale à + 0,44 et la signification est de 0,01 (+).

Ce résultat, pris en lui seul, est en faveur d'une valeur pronostique de la cholestérolémie. Mais nous nous garderons de conclure qu'une cholestérolémie élevée est un facteur de bon pronostic chez un rat Wistar greffé avec la tumeur T.8 de GUERIN, avant d'avoir la preuve de la reproductibilité du phénomène mis en évidence dans cette première expérience.

L'on se doit de souligner néanmoins la discordance existant entre le développement des tumeurs non lié à la cholestérolémie initiale, et la haute signification existant entre la cholestérolémie et la survie : une cholestérolémie élevée augmente-t-elle la résistance de l'animal sans que soit affecté le développement tumoral ?

(+) Unité statistique de l'I.G.R.

ETUDE DU DEVELOPPEMENT d'une TUMEUR GREFFEE
et de la SURVIE EN FONCTION de leur CHOLESTEROLEMIE AVANT GREFFE
chez DEUX GROUPES de SOURIS SWISS

MATERIEL et METHODE

L'expérimentation porte sur 134 souris mâles Swiss (cette souche provient d'un stock de A de Coulomb à LAUSANNE, transférée au "ROCKFELLER INSTITUTE", elle fut élevée en inbreeding par LYNCH).

Cette sous-lignée fut successivement transférée du "Rockfeller Institute" aux "CARWORTH FARMS" puis au Centre de Sélection des Animaux de Laboratoires (GIF-s/-YVETTE).

Ces 134 souris se répartissent en deux groupes :

- 64 animaux âgés de 15 semaines,
- 70 " " de 10 semaines.

Ces animaux sont répartis par groupes de dix dans des cages métalliques et leur nourriture est constituée par des "biscuits" d'une alimentation synthétique (identique à celle des rats Wistar). L'eau de boisson est fournie à volonté dans des biberons de verre.

Les prises de sang sont effectuées à l'aide d'une pipette Pasteur par ponction rétro-orbitaire, prélevant 0,4 à 0,6 ml de sang.

La cholestérolémie est déterminée à partir de 0,1 ml de sérum par la méthode de RAPPAPORT et EICHORN (48-49). Il est certain, qu'en raison de la très faible quantité de sérum utilisé, il ne peut être question de précision dans la mesure. Une étude comparative de cette méthode avec celle de DELSAL nous a donné des variations de plus ou moins 5 %. Le choix de la méthode de dosage dépendait de plusieurs facteurs - d'une part : nous n'avions avec les souris qu'un faible prélèvement de sang possible - d'autre part : tous les prélèvements et dosages devaient être effectués dans un minimum de temps pour que ces derniers soient rapides et les animaux placés dans des conditions aussi identiques que possible au moment de la greffe effectuée le même jour. Il nous est apparu qu'en utilisant au préalable un grand nombre d'animaux, nous pouvions nous satisfaire du peu de précision de la méthode, à propos de laquelle D. VINCENT a écrit :

" Essayée sur de nombreux sérum, elle a donné des résultats "dans l'ensemble très satisfaisants, en comparaison avec la technique "classique d'extraction. Elle nous semble devoir être utile, non-seu- "lement dans les pratiques cliniques, mais aussi dans l'expérimentation, "lors des dosages en séries, sur de minimes prises d'essai et sur de "nombreux animaux..."

Presse Médicale 1960 - P. 2085 -

Cette méthode nous a permis de réaliser les dosages de chaque série en un jour, pour chacun des deux groupes, ce qui nous semblait nécessaire et suffisant pour conférer une homogénéité aux résultats.

.../...

METHODE DE RAPHAÏOT et BICHIORN

TECHNIQUE

A - Réactifs

- Acide acétique cristallisable : solution à 25 % dans l'eau distillée,
- Anhydride acétique R.P. (solution 3)
- Acide sulfurique R.P. (solution 4)
- Acide sulfosalicylique à 12 % dans l'acide acétique R.P.
- Solution étalon de cholestérol : (solution 2)
solution à 1,50 °/oo dans CH Cl₃ (conservé au frigidaire)
(solution 1)

B - Mode opératoire

Etalonnage	C o u r b e s	Témoins Réactifs
Solution 1	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5	0
Eau distillée	0,1-0 -0 -0 -0	0,2
Solution 2	1,2-1,2-1,2-1,2-1,2	1,2
Solution 3	3 -3 -3 -3 -3	3
LAISSER REFROIDIR DIX MINUTES		
Solution 4	0,4-0,4-0,4-0,4-0,4	0,4
- On met à l'abri de la lumière, - On lit exactement 10 minutes après avoir ajouté la solution 4. - La lecture doit être terminée à la 15ème minute. - On déduit le témoin réactif.		

RESULTATS

On porte en abscisse les taux de cholestérol :

0,75 - 1,50 - 2,25 - 3 - 3,75 - 4,5 et en ordonnées les chiffres trouvés.

II - Dosage

On opère comme dans la méthode de RAPPAPORT & EICHORN, sur 0,10 ml de sérum.

	Témoins Réactifs	Etalon	Dosage
Sérum	0	0	0,10 ml.
Eau distillée	0,10	0	0
Solution étalon de Cholestérol	0	0,10	0
Solution d'acide Sulfosalicylique	0,60	0,60	0,60
Anhydride acétique	1,50	1,50	1,50
On agite soigneusement et on laisse refroidir à la température du laboratoire pendant environ dix minutes, puis on ajoute :			
SO ₄ H ₂	0,20	0,20	0,20
- on agite et on laisse la coloration se développer pendant dix minutes à l'abri de la lumière.			
- les lectures colorimétriques sont effectuées à l'électrophotomètre Meunier (590mμ)			

La tumeur utilisée est l'ascite d'EHRlich injectée par voie intramusculaire dans la cuisse droite de l'animal à la dose de 0,25 ml (cette ascite a été prélevée par pipette Pasteur sur des animaux sacrifiés juste avant greffe).

L'évolution de la tumeur a été suivie dans la première série (64 animaux) par des mensurations effectuées le 9ème, 12ème, 16ème, le 22, le 26, le 32, le 34 et le 37ème jour après la greffe, à l'aide d'un pied à coulisse appréciant deux dimensions perpendiculaires (la tumeur étant assimilée à un rectangle).

Ces mesures ont été effectuées par deux expérimentateurs et l'on a pris pour chaque mensuration la moyenne des deux chiffres trouvés afin d'éliminer le facteur personnel d'appréciation, qui, pour des tumeurs de petites dimensions, risquait de fausser les résultats.

Pour la seconde série (70 animaux), les mensurations ont été effectuées le 7ème, le 15ème et le 21ème jour dans les mêmes conditions.

Lors des premières mensurations, l'appréciation de la tumeur au pied à coulisse n'était pas toujours possible et l'on a alors convenu de représenter, au moyen de croix (+ à +++) le développement de la tumeur, apprécié par palpation - chacune des croix représente assez sensiblement 0,25 cm².

Les animaux ont été pesés avant la ponction rétro-orbitaire et à chaque mensuration.

.../...

ETUDE DU DEVELOPPEMENT DE LA TUMEUR SOLIDE d'ERHLICH
EN FONCTION DE LA CHOLESTEROLEMIE AVANT GREFFE

- chez 64 souris SWISS mâles âgés de 15 semaines -

Nombre d'ani- maux	Cho- lé- stérol	SURFACE DE LA TUMEUR (en cm2)							
		9ème j.	12ème j.	16ème j.	22ème j.	26ème j.	30ème j.	34ème j.	37ème j.
1	1,05	0	++	++	1,43	2,29	2,94	3,77	5,62
2	1,15	+++	2,74						
3	1,20	1,93	3,16	4,26	1,51	1,51	4,95	5,09	6,33
4	1,20	1,46	2,96	3,71	4,24	4,23	4,35	6,41	6,48
5	1,25	2,22	3,02	4,09	5,77	6,46	6,57	8,28	8,30
6	1,25	++++	3,08	4,93	5,10	4,47	3,47	3,33	3,58
7	1,25	++++	2,33	3,63	3,74	3,74	3,77	4,55	5,12
8	1,30	1,66	2,98	4,11	5,21	6,32	7,07	8,81	8,25
9	1,30	+++	2,47	3,35	4,71	5,37	4,82	4,66	
10	1,30	3,82	3,16	1,07	5,07	5,30	6,35	8,38	7,82
11	1,30	1,44	2,39	3,24	4,72	5,51	5,72	8,35	7,92
12	1,30	1,15	2,66	3,97	4,85	4,95	4,90	6,53	6,61
13	1,35	++++	2,84	1,10	5,92	4,26	4,76	4,76	4,82
14	1,35	++++	2,16	2,91	3,32	3,72	4,68	5,98	6,58
15	1,40	1,77	3,75	4,53	5,69	6,38	6,15	6,05	
16	1,40	++	++++	1,14	0,99	0,59			
17	1,40	1,86	2,76	4,11	5,90	6,35			
18	1,50	1,87	3,19	3,95	4,20	4,74	6,39	6,73	7,30
19	1,50	2,90	3,85	4,57	5,55	7,40	6,56		
20	1,50	++++	2,74	2,54	2,55	1,34	1,47	1,92	2,06
21	1,55	1,85	3,05						
22	1,55	1,66	4,06	4,95	5,21	6,54	6,27		
23	1,55	2,50	3,90	5,14	4,56	5,34			
24	1,55	++	+++	+++	++	0,57	5,20	1,10	0,63
25	1,60	2,31	3,85	5,45	6,50	5,36	7,50	8,61	9,56
26	1,60	1,55	2,68	2,65			++++	1,58	2,72
27	1,65	1,84	5,77	6,61	7,00	7,35			
28	1,65	2,27	4,55	4,86	4,66	6,81	5,22	6,27	8,17
29	1,65	1,43	3,48	4,05	2,95				
30	1,65	1,63	3,58	4,88					
31	1,65	2,02	3,45	4,25	4,91	4,65	5,15		
32	1,65	++++	2,42	3,74	4,01	4,37	6,06	6,06	6,67
33	1,70	2,36	3,44	4,47	5,65	6,28	5,65	7,72	11,11

Nombre ani- aux	Cho- lé- stérol	SURFACE DE LA TUMEUR (en cm2)							
		9ème j.	12ème j.	16ème j.	22ème j.	26ème j.	30ème j.	34ème j.	37ème j.
34	1,70	++++	2,85	4,15	5,51	6,47	7,40	9,22	10,20
35	1,70	1,77	3,17	4,50	4,95	5,64	6,42		
36	1,70	1,95	3,24	4,21	5,21	5,70	6,55	6,92	8,19
37	1,70	++++	2,80	2,90	2,71	3,56	3,58		
38	1,70	+++							
39	1,80	2,40	3,69	4,20	5,14	6,36	7,29	8,21	
40	1,80	+++	3,33	3,16	3,97	4,68	4,91	5,43	7,41
41	1,80	++++	2,03	2,67	2,71	3,12	2,67	2,00	2,68
42	1,80	1,61	2,67	3,18	2,32				
43	1,80	++++	2,22	2,41	4,15	5,90	6,05	7,01	
44	1,80	2,17	3,95	4,55	4,71	4,43	3,96		
45	1,80	+++	2,57	3,70	3,72	4,52	4,55		
46	1,80	1,33	3,19	4,76	5,65	5,21			
47	1,80	1,44	3,41	2,58					
48	1,85	1,34	2,66	3,27	4,57	5,44	5,69	6,40	7,51
49	1,90	+++	2,03	2,51	2,35	3,44	2,54	1,20	
50	1,90	1,91	3,75	4,69	6,06	6,09	6,77	6,97	8,32
51	1,95	1,69	3,43	3,47					
52	1,95	++++	2,20	2,24	5,61	3,94	3,51	5,11	5,85
53	2,00	2,11	4,16	5,69					
54	2,00	2,29	3,10	3,98	5,51	5,90	7,42	8,85	6,33
55	2,00	+++	2,35	3,35	4,05	5,25	5,43	5,95	7,46
56	2,05	1,92	3,38	4,72	6,71	7,67	6,92		
57	2,05	1,33	3,81	5,82	3,57	3,03	2,36	1,43	++++
58	2,10	2,03	2,90						
59	2,10	1,76	2,72	2,58	4,05	4,47	5,09	4,85	5,64
60	2,10	1,56	3,05	4,29	4,27	3,68	5,34		
61	2,15	++++	3,34	5,40	6,22	7,15	7,97	8,16	9,97
62	2,15	++++	3,00	4,46	4,40	4,57	5,79	6,92	6,62
63	2,20	1,79	2,71	4,03	4,98	5,63			
64	2,30	+++	2,39	3,26	3,76	4,69	3,71	3,75	3,74

[illegible]

[illegible]

ETUDE DU DEVELOPPEMENT DE LA TUMEUR SOLIDE d'ERLICH

EN FONCTION DE LA CHOLESTEROLEMIE AVANT GREFFE

chez 70 SOURIS SWISS mâles âgés de 10 semaines.

Nombre d'ani- maux	Cho- lé- stérol	Surface de la tumeur (cm ²)			Poids des animaux (gr.)		
		7ème j.	15ème j.	21ème j.	7ème j.	15ème j.	21ème j.
1	0,85	+++	3,50	4,00	31	36	33
2	1,00	++			35	22	
3	1,05	++	3,60	3,65	31	35	33
4	1,05	+	1,20	3,53	31	32	33
5	1,05	++			31	24	
6	1,15	++	+++	5,12	40	40	43
7	1,15	++		5,03	35	35	33
8	1,20	+	2,79	++	29	29	27
9	1,20	+			37	16	
10	1,20	+++	3,74	5,22	36	33	30
11	1,20	++	3,15	3,67	32	35	30
12	1,20	++	3,61	4,08	30	25	25
13	1,25	+	3,23	3,21	37	36	30
14	1,25	+++	3,56	4,75	38	39	41
15	1,25	++	1,90	2,60	31	33	35
16	1,30	++			32		
17	1,30	+	2,49		30	30	
18	1,30	+++	2,54	3,33	32	31	28
19	1,30	+++	3,25	3,04	29	30	31
20	1,30	+++	3,47	6,42	36	37	39
21	1,30	+++	3,36	4,19	38	34	32
22	1,35	++++	4,2		39	38	
23	1,35	++	4,2	6,02	33	38	37
24	1,40	+	++	0,91	36	34	35
25	1,40	++++	5,12		39	38	
26	1,40	+	++++		30	32	
27	1,40	++	2,31	3,23	33	34	31
28	1,40	++	2,73	4,30	35	37	35
29	1,45	0	+++	3,87	40	40	40
30	1,45	++	2,75	3,52	33	34	31
31	1,45	++++	2,37	3,34	32	33	34
32	1,45	0	++		32	33	
33	1,45	++	2,59	4,03	36	34	37
34	1,45	++	3,95	7,07	34	40	39

Nombre d'ani- maux	Cho- lé- stérol	Surface de la tumeur (cm2)			Poids des animaux (gr.)		
		7ème j.	15ème j.	21ème j.	7ème j.	15ème j.	21ème j.
35	1,45	++	3,08	4,58	39	39	38
36	1,45	++++	4,33	7,61	36	39	40
37	1,45	+++	3,49	4,74	32	35	36
38	1,45	+	3,49	3,32	30	32	33
39	1,55	+	2,40	4,80	38	40	36
40	1,55	+++	4,81	6,86	34	36	37
41	1,55	++++	3,33	5,04	41	39	41
42	1,55	++	2,25	3,39	37	39	41
43	1,55	++	2,22	4,80	40	39	38
44	1,60	0	4,44	2,67	35	33	26
45	1,60	++	2,38	3,96	34	35	32
46	1,60	++++	4,22	4,74	32	31	33
47	1,60	+++	3,29	4,51	31	33	35
48	1,65	+	+++		33	31	
49	1,65	+++	4,46	4,39	37	35	36
50	1,65	0	3,74	6,32	33	36	34
51	1,65	++	3,35	3,07	32	31	31
52	1,65	+++	3,61	3,96	28	30	29
53	1,65	+++	3,55	3,88	31	32	31
54	1,70	+++	2,25	3,72	31	31	31
55	1,70	+	2,58	4,10	34	34	34
56	1,70	+	3,96	3,30	34	34	29
57	1,75	+	3,60	4,80	32	35	37
58	1,75	+++	3,32	6,68	37	37	38
59	1,75	++	2,57	3,31	38	37	31
60	1,80	++	3,77		32	29	
61	1,80	++++	6,47	7,84	39	41	43
62	1,95	+++	3,09		27	29	
63	1,95	++	++++	3,24	35	38	39
64	1,95	++	3,06	4,13	41	41	44
65	2,00	+	1,93		29	29	
66	2,15	+++	2,85	4,09	34	33	33
67	2,20	++	2,92	3,13	37	42	33
68	2,20	+++	2,83	2,25	35	37	38
69	2,35	++	2,12	2,97	33	35	35
70	2,45	+	1,92	5,05	30	32	33

ETUDE DE LA SURVIE DE 70 SOURIS SWISS mâles âgés de 10 semaines
porteurs d'une tumeur solide d'ERHLICH
EN FONCTION DE LEUR CHOLESTEROLEMIE AVANT GREFFE.

Nombre d'ani- maux	Cho- lé- stérol	SURVIE (en jours)																		
		14	16	19	20	23	25	27	29	30	31	32	33	35	37	39	41	45	56	60
1	0,85																+			
2	1,00	+																		
3	1,05				+															
4	1,05																		+	
5	1,05	+																		
6	1,15					+														
7	1,15									+										
8	1,20																			
9	1,20	+																		
10	1,20					+														
11	1,20				+															
12	1,20																	+		
13	1,25				+															
14	1,25							+												
15	1,25						+													
16	1,30	+																		
17	1,30			+																
18	1,30				+															
19	1,30						+													
20	1,30															+				
21	1,30								+											
22	1,35		+																	
23	1,35																+			
25	1,40			+																
26	1,40			+																
27	1,40											+								
28	1,40										+									
29	1,45				+															
31	1,45																+			
32	1,45				+															
33	1,45									+										
34	1,45												+							
35	1,45														+					

R E S U L T A T S

Les souris de la première série (64 animaux), âgés de 15 semaines ont un taux de cholestérol sérique qui varie entre 0,85 g/l, et 2,45 g/l - Leur cholestérolémie moyenne est de : 1,62 gr/l.

Les souris de la seconde série (70 animaux), âgés de 10 semaines ont un taux de cholestérol sérique qui s'échelonne de 1,05 g/l à 2,30 g/l - Leur cholestérolémie moyenne est de : 1,51 gr/l.

Le poids des animaux avant ponction rétro-orbitaire a été trouvé compris entre 27 et 44 gr pour la première série et entre 25 et 41 gr pour la seconde série. Le poids moyen est identique pour les deux groupes : 33 grammes.

L'étude statistique des résultats obtenus nous montre qu'il n'existe aucune relation entre le développement de la tumeur et la cholestérolémie. les variations de poids au cours du développement de la tumeur ne sont pas liées à la cholestérolémie initiale (*).

En ce qui concerne la survie en fonction de la cholestérolémie avant greffe, la corrélation et la signification trouvées sont respectivement:

	r	s
1ère série (64 souris)	- 0,20	0,10
2ème série (70 souris)	0,19	0,10

Ces résultats ne sont donc aucunement significatifs et l'on peut conclure pour ces deux séries d'animaux que le rapport entre leur cholestérolémie initiale avant greffe, et leur survie, dans les conditions qui ont été exposées, n'est pas démontré.

Mais il ne nous appartient pas pour autant de conclure dans un sens définitivement négatif, pas plus que nous n'avions le droit pour les rats d'être affirmatif sur la valeur pronostique favorable d'une cholestérolémie élevée.

(*) Unité de statistique de l'I.G.R.

C O N C L U S I O N

Que conclure des travaux étudiant les rapports du cholestérol et du cancer, sinon que, malgré les nombreuses recherches effectuées pendant un demi-siècle, nous en sommes réduit au domaine des hypothèses et que rien de définitif n'a pu être démontré.

Doit-on affirmer qu'il n'existe aucun lien entre le métabolisme du cholestérol et la carcinogénèse ? Ce serait être trop affirmatif, car cette attitude signifierait le rejet pur et simple de recherches qui, sans apporter la preuve certaine d'une relation, ont mis en valeur un grand nombre de faits intéressants.

On a démontré qu'il y avait une filiation entre le cholestérol et les acides biliaires et qu'il y avait, (in vitro il est vrai), une transformation de l'acide désoxycholique en méthylcholanthrène.

Cela peut-il permettre d'émettre l'hypothèse que par une "erreur métabolique" le cholestérol se transformerait en substance cancérigène ?

On a démontré également l'effet freinateur du cholestérol dans l'hépatome expérimental du rat.

Les études sur la cholestérolémie des cancéreux n'ont pas été jusqu'à ce jour très démonstratives. Dans ce domaine, les résultats obtenus auraient gagné avec l'application d'une méthode unique et suffisamment reproductible du dosage du cholestérol avec l'uniformisation des stades cancéreux.

Lorsqu'en étudiant les rapports du cholestérol et du cancer l'on administre à des animaux du cholestérol, l'on modifie l'équilibre de la biogénèse du cholestérol. Lorsque l'on compare la cholestérolémie des cancéreux et leur survie, il faut tenir compte des facteurs nutritionnels et hormonaux et de l'importance de l'atteinte cancéreuse.

Le cancer est une maladie cachectisante entraînant des perturbations métaboliques, rendant caduques les observations de la cholestérolémie si l'on ne précise pas le stade du cancer.

Que peut nous apporter la recherche de la signification pronostique de la cholestérolémie dans le cancer ? En clinique, l'hypercholestérolémie est un facteur de bon pronostic dans le cancer du sein (JURET). Les premières investigations dans le domaine expérimental ne sont pas concluantes. Cependant, la haute signification pronostique trouvée dans l'expérience sur le rat Wistar, greffé avec la tumeur T₈ de GUERIN ne nous a pas paru seulement être le résultat d'un hasard heureux. Si nous l'avons mis en parallèle avec deux expériences effectuées chez la souris Swiss avec la tumeur EHRLICH, c'est pour montrer qu'il suffisait de réaliser plusieurs expériences pour que nous nous trouvions placés dans les données historiques contradictoires que nous avons exposées au début de ce travail et dont les résultats ne sont pas plus comparables que ne le sont nos rats et nos souris.

Est-ce à dire que les résultats trouvés avec les rats Wistar, bien que significatifs, ne sont le fait que d'une heureuse coïncidence, et que par contre l'on doit attacher plus de crédit aux résultats non-significatifs des souris Swiss, qui seraient, eux, le reflet de la vérité, et conclure qu'il n'existe aucun rapport entre le cholestérol et le cancer ?

Nous pensons que nous n'avons pas le droit de conclure sur de si faibles arguments, mais qu'au contraire, il nous faut pousser plus loin les investigations.

Les progrès réalisés dans les techniques de recherches : molécules marquées - chromatographie - ultra-centrifugation - électrophorèse - spectroscopie en ultra-violet et en infra-rouge, doivent nous servir à approfondir nos connaissances.

Il nous paraît souhaitable d'utiliser les découvertes effectuées dans le domaine de l'endosynthèse du cholestérol et des inhibiteurs de cette endosynthèse qui peuvent nous permettre d'entreprendre l'étude des divers intermédiaires de la cholestérogénèse et le rapport avec la carcinogénèse.

Il nous a semblé que s'il existe un rapport, ce n'est pas tant entre le cholestérol et le cancer, mais plutôt entre la cholestérogénèse et la carcinogénèse, le cholestérol n'étant qu'un des éléments de ce rapport.

Nous ne pourrions avoir une opinion réelle sur celui-ci que lorsque l'on aura étudié les relations possibles entre tous les métabolites intermédiaires du cholestérol et la carcinogénèse.

Il nous semble que ces recherches ne doivent pas s'arrêter au stade des métabolites, mais porter également sur les systèmes enzymatiques responsables de l'enchaînement. Effectivement, il n'est pas interdit de penser, à la lumière des travaux de SAVITSKY (125-126-127), sur la "modification de la régulation du cholestérol sérique, due aux acides désoxyribonucléiques homologues et hétérologues" qu'un mécanisme enzymatique soit le point de départ tant recherché entre la cholestérogénèse et la carcinogénèse, bien qu'un travail récent effectué à l'Institut Gustave Roussy sur la "Stabilité du Cholestérol sanguin chez le rat après injection d'acide désoxyribonucléique (ADN) LAMOITHEZIE N. et collaborateurs (160), ne soit pas en faveur de la généralité du phénomène décrit par SAVITSKY.

De nouvelles recherches apporteront peut-être une solution à ce problème des rapports entre cholestérol et cancer.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABELOUS (J.E.) et SOULA (L.C.) - R.C. Soc. Biol. 93 : 1466. 1926
- 2 - ANKER (H.S.) - Some aspects of the metabolism of pyruvic acid in the intact animal - Biol. Chem. 176 : 1337. 1948.
- 3 - BARGETON (D.) TRICAUD-REDEL (M.E.) et GROS (P.) - Comparaison des résultats fournis par trois méthodes de dosage du cholestérol sérique - Rev. Fr. Med. Clin. et Biol. n° 4 Vol. IV p. 326-34. 1950.
- 4 - BAUMANN (C.A.) RUSCH (H.P.) KLINE (E.E.) et JACOBI (H.P.) - Does cholesterol stimulate tumor development - Am. J. Cancer 38 : 76-80. 1940.
- 5 - BERGMANN (W.) STAVELY (H.E.) STRONG (L.C.) et SMITH (G.M.) - Studies on the hypothetical carcinogenicity of irradiated sterols - I The effects of irradiated cholesterol on the skin of mice - Am. J. Cancer 38 : 81 - 5. 1940.
- 6 - BERNSTEIN (J.) et ELIAS (H.) - Ztschr. f. Krebsforsch - 26 : 1. 1928.
- 7 - BIERICH (R.) et LANG (A.) - Über den Lipoidgehalt bösartiger Geschwülste Ztschr. f. Physiol. Chemie 216 : 217-33. 1933.
- 8 - BIERICH (R.) et LANG (A.) - Über Beziehungen der Geschwulstlipoide zur Lebensdauer der. - Klin. Wchnschr - 15 : 667-8. 1936.
- 9 - BLOCH (K.) GESCHWULSTTRÄGER et RITTENBERG (D.) Biol. Chem. 159 : 45. 1945
- 10 - BLOCH (K.) - Physiol. Rev. 27 : 574. 1947.
- 11 - BOKELMANN (O.) et MUHLBOCK (O.) - Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes und serums bei Gesunden und Krebskranken Verschiedener Altersklassen - Klin. Wchnschr 16 : 854-856. 1937.
- 12 - BOLLEA (A.) - Ztschr. f. Krebsforsch 30 : 170. 1930.
- 13 - BORDIER (P.H.) - Le Vanadium nouvel hypocholesterolémiant - Etude Expérimentale et clinique - La Clinique 558 : 230-4. 1961.
- 14 - BRONSTEIN (I.A.) et WOLKENSOHN (D.V.) - Recherches sur le rôle de la cholestérine comme partie constituante de la cellule maligne - Acta Cancrologica. 1 : 205-14. 1935.
- 15 - BUGNARD (L.) COLOMBIES (F.H.) MILETZKY (O.) et BOURSIAC (P.) - Contribution à l'étude des modifications physico-chimiques du sang chez les cancéreux - Bull. du cancer 20 : 596-600. 1931.
- 16 - BUGNARD (L.) et COLOMBIES (F.H.) - Cholesterol du sérum et cholestérol plasmatique chez les cancéreux - C.R. Soc. Biol. 111 : 364-6. 1932.
- 17 - BULLOCK (W.E.) et CRAMER (W.) - Proc. Roy. Soc. London s. B. 87 : 236 1913.
- 18 - BURGHEIM (F.) et JOEL (W.) - Klin. Wchnschr. 8 : 828. 1929.
- 19 - BURGHEIM (F.) et JOEL (W.) - Klin. Wchnschr. 10 : 397. 1931.

- 20 - BUSCH (M.) - Das Verhalten der aorta bei krebsträgern - Zentralblatt - f. allg. Path. 34 : 614. 1924.
- 21 - CASPER (.) - Basartige Geschwülste und Arteriosklerose - Ztschr. f. krebsforsch - 36 : 354-9. 1932.
- 22 - CHARLES (M.) Cancer et lipides sériques - Thèse Paris 1951.
- 23 - CHEVALLIER (F.) - Arch. Soc. Physiol. 10 : 249. 1936.
- 24 - CHEVALLIER (F.) - Schéma de l'état dynamique du cholestérol - Pathol. et Biol. 34 : 47-55. 1958.
- 25 - CLEMENT (G.) CLEMENT (J.) et LE BRETON (E.) - Etude du foie de rat soumis à un régime contenant du cholestérol et un cancérigène (p. diméthylaminobenzène) - C.R. Acad. Sc. 234 : 200. 1952.
- 26 - CLEMENT (G.) - Cholestérol et cancer - Bull. du Cancer 65 : 74. 1954.
- 27 - COOK (J.W.) et HASLEWOOD (G.A.D.) - The conversion of a bile acid into a hydrocarbon derived from 1-2 benzanthrène - J. Soc. Chem. Ind. 52 (38) : 758 - 9. 1955.
- 28 - COOK (J.W.) KENNAWAY (E.L.) et KENNAWAY (N.M.) - Production of tumours in mice by desoxycholic acid - Nature London 145 : 627. 1940.
- 29 - COOK (R.P.) - Cholesterol Chemistry, biochemistry and pathology - Academic Press. New-York 1958.
- 30 - CORNFORTH - J. Lipid. Chem. 17 : 1. 1959.
- 31 - CORREA (L.) Premier Cong. Intern. Cancer. Madrid 2 : 149. 1933
- 32 - COTTET (J.) - Données récentes sur les hypocholestérolémiantes - Thérapie 13 : 2, XVI. 1958.
- 33 - CURRIE (A.N.) - Brit. J. Exp. Path. 5 : 293-9. 1924.
- 34 - DANNENBERG (F.) - Über den cholesteringehalt des Blutes gesunder und Jensensche Sarkome tragendes Ratten - Biochem. Ztschr. 244 : 128-132 1932.
- 35 - DENIS (W.) - J. Biol. Chim. 29 : 93. 1917.
- 36 - DES LIGNERIS (M.A.J.) The production of Benign and Malignant Skin Tumours in Mice Panited with Bantu liver Extracts - Am. J. Cancer 39 : 489-95. 1940.
- 37 - DE TRAVERSE (P.M.) LAVERGNE (G.M.) et Mme DEPRAITERE - Les incertitudes de la mesure du cholestérol du sérum, choix d'une technique fidèle - Ann. Biol. Clin. 34 - 1956.
- 38 - DEVIS (R.) - Les liaisons entre stéroïdes et protéines dans l'organisme animal - Bull. Soc. Chim. Biol. 57 : 563. 1955.
- 39 - DOWNES (H.R.) et PACK (G.T.) - The distribution of blood cholesterol in cancer - Am. J. Cancer 16 : 290-6. 1932.
- 40 - ELKELES - Cancer and Artherosclerosis - Brit. J. Cancer - 10 : 247. 1956.

- 41 - GADE (F.) - Cancer Res. 357. 1921.
- 42 - GOLDFEDER (A.) - Studien an chemischen Bestandteilen im Blute van Krebskranken - Ztschr. f. krebsforsch 40 : 394-409. 1934.
- 43 - GOULD (R.G.) CAMPBELL (D.J. TAYLOR (C.B.) et coll. - Origin of plasma cholesterol using carbon 14 - Feder Proc. 10 : 191. 1951.
- 44 - GOULD (R.G.) LEROY (G.V.) OKITA (G.T.) KABARA (J.J.) KEEGAN (F.) et BERGENSTAL (D.M.) - The use of 14 C labeled acetate to study cholestérol metabolisme in man - J. Labo. Clin. Med. 46 : 372. 1955.
- 45 - GRAFF (V.) - Bioch. Z. 298 : 179-196. 1938.
- 46 - GREEN (D.E.) MAHLER (M.) et coll. - Studies on the fatty acid oxidizing system of animal tissues Butyryl coenzyme A déshydrogenase. - J. Biol. Chem. 206 : 1. 1954.
- 47 - GREEN (D.E.) MAHLER (M.) et coll. - Inhibition of cholesterol formation Nutrition Revue 13 : 310. 1955.
- 48 - GRIGAUT (A.) Procédé colorimétrique de dosage de la cholestérine dans l'organisme. - C.R. Soc. Biol. 68 : 791. 1910.
- 49 - GRIGAUT (A.) - Le cycle de la cholestérine - Thèse de Doctorat en Médecine - Paris 1913.
- 50 - GRIGAUT (A.) - Adaptation de la méthode colorimétrique du dosage du cholestérol libre dans le sérum sanguin - C.R. Soc. Biol. 112 : 34-6 1933.
- 51 - GUILLOT (M.) - Sur le dosage du cholestérol sanguin, point de vue du physicien. - Ann. Biol. Clin. n° 5-6, 263 : 60. 1957.
- 52 - GUTHMANN (H.) - Arch. f. Gynäk - 140 : 220-5. 1930.
- 53 - G U Y (J.) DELTOUR (G.H.) et WEINMANN (S.H.) - Dosage du cholestérol dans le sérum sanguin par spectrophotométrie infra-rouge. Ann. Biol. Clin. 13 : 43 - 8. 1955.
- 54 - HARMS (H.) - Ztschr. f. krebsforsch. 45 : 253. 1957.
- 55 - HARNES (A.R.) - Biometry of calcium inorganic phosphorus cholesterol, and lipid phosphorus in the blood of rabbits. - J. Exper. med. 49 : 287-301. 1929.
- 56 - HAYANO (M.) et DORFMAN (R.I.) - On the mechanison of the C - 11 B - hydroxylation of steroïds - Biol. Chem. 211 : 227. 1954.
- 57 - HAYANO (M.) SABA (N.) DORFMAN (R.I.) et RECHTER (O.) - Recent Progress in Honnou research - vol. XII.
- 58 - HEARD (R.D.H.) et ZIEGLER (P.) - The preparation of radioactive progesterone labeled in Ring A. - J. Amer. Chem. Soc. 72 : 4328. 1950.
- 59 - HECHTER (O.) JACOBSEN (R.P.) JEANLOZ (R.) LEVY (H.) MARSHALL (C.W.) PINCUS (G.) et coll. - The biosuggeration of 11 - desoxycorticostérone at. C.11. - Am. Chem. Soc. 71 : 3261. 1949.

- 60 - HECHTER (O.) JACOBSEN (R.C) et coll. - Pathways of corticosteroid synthesis - J. Clin. Endocrinology 10 : 7 : 427-8. 1950.
- 61 - HECHTER (O.) ZAFFARONI (A.) et coll. - Recent Progress in Hormone research Vol. VI 1951 - Academic Press New-York.
- 62 - HELLMAN (L.) ROSENFELD (R.S.) et GALLACHER (T.F.) - Cholesterol synthesis from C 14 Acetate in man - Clin. Invest. 33 : 142. 1954.
- 63 - HIEGER (I.) - Carcinogenic activity of preparations rich in cholesterol - Nature 160 : 270. 1947.
- 64 - HIEGER (I.) - Carcinogenic by cholesterol and its derivatives - Acta Union Intern. con. Cancer 15 : 603. 1959.
- 65 - HUGUENIN (R.) CHARONNAT (R. et Mme) TRUHAUT (R.) ROUJEAU (Mme J.) et CHARLES (M.) - Journées du Cholestérol et de la Nutrition - Congrès de Vittel 5.9.1952.
- 66 - JUHL (S.) Cancer and arteriosclerosis. Negative correlation - Acta Pathol. et Microb. Scand. 41 : 99. 1957.
- 67 - JURA (V.) - Bull. Acad. Med. Roma - 59 : 109. 1933.
- 68 - JURET (P.) - Eléments de pronostic biochimiques du cancer du sein - Bull. du Cancer 46 p. 535. 1959.
- 69 - JURET (P.) - Cholesterol et cancer - Signification pronostique de la cholestérolémie. - "O. Medico" n° 548. 1961.
- 70 - KATENSTEIN (H.) et KNAKE (E.) - Die auregung des Epithelwachstums bei gleichzeitiger Störung des Bindegervellwachstumus durch oberflächenaktive Stoffe in gervebekulturen. - Ztschr. f. krebsforsch. 33 : 378. 1931.
- 71 - KAUFMANN (C.) et ERDMANN (R.) - Biochem. Ztschr. 249 : 438. 1932.
- 72 - KAWAGUSHI (S.) - Biochem. Z. - 221 - 232. 1930.
- 73 - KINGREEN (O.) - Cholesterinstoffwechsel bei cancinomkranken. - Arch. f. Klin. Chir. 177 : 385-6. 1933.
- 74 - KIRBY (A.H.M.) - Attempts to Induce Stomach Tumors - III The effects of (a) a residue of cholesterol heated to 300° C and (b) Δ 3-5 cholestodione. - Cancer Res. 4 : 94. 1944.
- 75 - KIRBY (A.H.M.) Brit. j. of Cancer. 2 : 70. 1948.
- 76 - KNUDSON (A.) STURGES (S.) et BRYAN (W.R.) - J. Biol. Chem. 128 : 721. 1939
- 77 - LACHAPELE (A.P.) BABIN (R.) et DELMON (G.) - Pouvoir cholestérololytique du sérum des Cancéreux. - Bull. du Cancer 7 : 75-9. 1954.
- 78 - LANG (A.) - Ztschr. f. krebsforsch - Berlin. 20. 1939.
- 79 - LASCH (F.) et LUSTIG (B.) - Ztschr. f. Krebsforsch. 43 : 146. 1936.
- 80 - LEDERER (E.) - Les lipides C.D.U. - Cours de Biochimie générale 1960.

- 81 - LEITES (L.) - Zeitsch. Exp. Med. 72 : 690. 1930.
- 82 - LERICHE (J.) - Etiologie - Pathogénie - Cancérologie - Maloine Edit. Paris 1948.
- 83 - LIPMANN (P.) - The Harvey lectures - 44 : 99. 1948-1949.
- 84 - LITTLE (H.N.) et BLOCH (K.) - Studies on the utilization of acetic acid for the biological synthesis of cholesterol. - J. Biol. Chem. 183 : 33-46. 1950.
- 85 - LOEPER (M.) DEBRAY et TONNET (J.) - C.R. Soc. Biol. 85 : 423. 1921.
- 86 - LOEHER (M.) - Secrétions internes des Cancers du Sein. - Jouve Edit. PARIS 1943.
- 87 - LOUROS (N.) et GAESSLER (E.) - Ztschr. f. krebsforsch 28 : 191. 1927.
- 88 - LYNEN (F.) - Mechanisme de la β oxydation des acides gras. - Bull. Soc. Bull. Soc. Chim. Biol. 35 : 1061. 1953.
- 89 - LYNEN (F.) et OCHOA (S.) - Enzymes of fatty acid Metabolism - Bioch. Biophys. Acta 12 : 299. 1953.
- 90 - LYNEN (F.) - The fatty acid cycle. - Exp. Ann. Bioch. Med. Masson Edit. Serie 16-31. 1954.
- 91 - LYNEN (F.) EGGERER (H.) HENNING (U.) et KESSEL (I.) - Farnesyl pyrophosphat und 3 methyl Δ 3 Butenul - 1 pyrophosphate die biologischen Vorstufen des Squalens - Angew. Chem. 70 : 738. 1958.
- 92 - LYNEN (F.) et coll. - Angew Chem. 71 : 657. 1959.
- 93 - MACHEBOEUF (M.) - Thèse de Doctorat ès-Sciences - Paris 1928.
- 94 - MACHEBOEUF (M.) - Etat des lipides dans la matière vivante. 1 Vol. Hermann et Cie Edit. Paris 1937.
- 95 - MACHEBOEUF (M.) - Exp. Ann. Bioch. Med. 5 : 71. 1945.
- 96 - MARUTA (K.) et INAWASIRO (K.) - Tokiohu J. Exp. Med. 17 : 1938.
- 97 - MARVIN (D.) SIPERSTEIN and JOANNE GUEST (M.) - Studies on the site of the feedback control of cholesterol synthesis - J. Clin. Inves. 39 n° 4, 642 - 52. 1960.
- 98 - MATTICK (W.L.) et BUCHWALD (K.W.) - Blood cholesterol studies in cancer - J. Cancer Res. 12 : 236 - 1928. J.A. M.A. 91 : 1087, 1928.
- 99 - MENDELEEFF (P.) - C.R. Soc. Biol. 24 : 1277. 1926.
- 100 - MYERS (C.N.) et BINFORDTHRONE - Blood changes in malignant diseases. Am. J. Cancer - 16 : 297-306. 1932.
- 101 - NELSON (D.H.) - SAMUELS (L.T.) et coll. - Clin. Endocrin. 1951. 11, 10, 21.
- 102 - NELSON (D.H.) et SAMUELS (L.T.) - J. Clin. Endocrin. 12 : 519. 1952.

- 103 - NOEL (L.VON) - Strahlentherapie 42 : 609. 1931.
- 104 - PAGET (M.) - Quelques aspects de la biochimie du cholestérol - An. Biol. Clin. n° 3-4 T. 127-155. 1957.
- 105 - PALO (Ad de) - Riv. Ital. di ginec 22 : 273. 1939.
- 106 - PEACOCK (P.R.) et BECK (S.) - Induced Adenocarcinoma of the Stomach in Mice - Nature ; 162 : 252. 1948.
- 107 - POLONOWSKI (J.) - Colloque International sur le Cholestérol - Biochimie du Cholestérol - Paris 1960.
- 108 - POPJAK G. et BEECKMANS (M.L.) - Synthetis of cholesterol and Fatty acids in Foetuses and in Mammary glands of Pregnant Rabbits. - Biochem. Journ. 46 : n° 5-547. 1950.
- 109 - RAPPAPORT (F.) et EICHHORN (F.) - Sulfosalicylic acid as a substitute for paratoluene sulfonic acid. A. In the estimation of cholesterol β In the diagnostic test for systemic lupus erythematosus. - Rev. Med. Cordoba 45, 86. 1955.
- 110 - RAPPAPORT (F.) et EICHHORN - Clin. Chim. Acta 5 : 161-3. 1960.
- 111 - REDING (R.) - Le terrain cancéreux et cancérisable. - Masson Paris 1932.
- 112 - RITTENBERG (D.) et SCHOENHEIMER (R.) - Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism - XI Further studies on the biological uptake of deuterium into organic substances with special reference to fat and cholesterol formation. - J. Biol. Chem. 121 : 235. 1937.
- 113 - ROBERTSON (T.B.) et BURNETT (C.) - J. Exp. Med. 17 : 344. 1913.
- 114 - ROFFO (A.H.) - Bol. Inst. de med. exper. B. Air 5 : 200. 1928.
- 115 - ROFFO (A.H.) - Néoplasmes 8 : 349 - 453. 1929.
- 116 - ROFFO (A.H.) - Ist. Intern Cancer Congress. Madrid 2 : 421. 1933.
- 117 - ROFFO (A.H.) et CORREA (L.) - Bol. Inst. Med. Expe. Med. Cancer B. Air. 11 : 681. 1930.
- 118 - ROFFO (A.M.) - R.f. Krebsforsch - 49 : 341. 1939.
- 119 - ROFFO (A.M.) - Bol. Inst. Med. Exp. 62 : 471. 1943.
- 120 - RONDONI (P.) - Die Einwirkungen verschiedener lipoide auf das Wachstum des Mäuse krebses. - Ztschr. f. krebsforsch 32 : 416. 1930.
- 121 - SABA (N.) HECETER (O.) et STONE (D.) - The conversion of cholesterol to pegenolone in bovine adrenal homogenatos. J. Am. Chem. Soc. 76 : 3862.- 1954.
- 122 - SANDRAIL (M.) - Thèse Toulouse 1925.
- 123 - SANNIE (C.) TRUHAUT (R.) et GUERIN (M.) - C.R. Acad. Sc. 211 : 365. 1940
- 124 - SANNIE (C.) TRUHAUT (R.) et GUERIN (M.) - Bull. Acad. Med. 32 : 44. 1944.

- 125 - SAVITSKY (J.P.) - Plasma désoxyribonuclease and the quantitative effects of injected D N A - Proceed. Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 107 4 p. 845. 1961.
- 126 - SAVITSKY (J.P.) Change in regulation of serum cholesterol induced by homologens 1961 - and bieterologons desoxyribonucleic acid. - Am. J. of Physiol. 197 : 6 - 1962. 1962.
- 127 - SAVITSKY (J.P.) - Prolonged alteration of serum cholesterol induced by desoxyribonucleic acid in rabbits. - Am. J. of Physiology 200 : 3 : 511. 1961.
- 128 - SCHNEIDER (E.) - Arteriosclerose und maligne tumoren - Med. klin. 32 : 1965. 1936.
- 129 - SCHOENHEIMER (R.) et SPIERKY (W.M.) - J. Biol. Chem. 106 : 745. 1934.
- 130 - SCHWENK (E.) ALEXANDER (C.J.) et FISH (C.A.) - Arc. Bioch. Bioph. 58 : 37. 1955.
- 131 - SHABAD (L.M.) - Production expérimentale de tumeurs malignes par un extrait benzénique du foie d'un cancéreux. - C.R. Soc. Biol. 124 : 213. 1937.
- 132 - SHERE (P.A.) - CHAIKOFF (I.) et coll.- The extrahepatic synthesis of cholesterol - J. Biol. Chem. 182 : 629. 1950.
- 133 - SHERE (P.A.) CHAIKOFF (I.L.) et DAUBEN (W.G.) - The in vitro synthesis of cholesterol from acetate by surviving adrenal cortical tissue - J. Biol. Chem. 176 : 823. 1948.
- 134 - STEINER (P.E.) - Am. J. Path. 17 : 667. 1941.
- 135 - SUMEGI (S.) - Frankfurt Ztschr. f. Path. 48 : 386. 1933.
- 136 - SUMI (M.) et NAKAHARA (W.) - Abstr. Cancer Revue 6 : 427. 1931.
- 137 - TAKIZAWA (T.) - Studien über den cholesterinstoffwechsel bei sarkmatösen Hümern.- Nagoya. Igakkai Zasshi 45 : 817. 1937.
- 138 - TAVORMINA (P.A.) et GIBBS (M.H.) - The utility of β 5 dihydroxy β méthyl valeric acid (Mevalonic acid) in evaluating potential hypocholesterogenic agents.- J. Amer. Chem. Soc. 79 : 758, 1957.
- 139 - TAVORMINA (P.A.) GIBBS (M.H.) et HUFF (J.Y.) - The utilization of β hydroxy β methyl 5 valerolactone in cholesterol biosynthesis. - J. Am. Chem. Soc. 78 : 4493. 1956.
- 140 - TICHY (J.) - Rakovina ve vztahu k chorobám s porusenou výměnou cholesterolu, arteriosklerose, cholelithiase, siabetes mellitus a cirrhose jaterní. - Cas. lek. Ces. 92 : 1005. 1953 - Ref. Excerpta Med. Génér. Patho. Vol. 7 n° 2088, 1954.
- 141 - TITON (P.) - Application des diagrammes de fréquence à l'étude des variations de composition du sang dans les états cancéreux. Thèse Lyon 1948.

- 142 - TRAPPE (W.) - Die Lipoïdlöslichen Stoffe in : "Das Geschwulst problem in chemie und Physiologie" de Hinsberg (K.) Dresden et Leipzig 1942.
- 143 - TRAUBE (J.) et KNAKE (E.) Ztschr. f. Krebsforsch 42 : 324. 1935.
- 144 - TRUHAUT (R.) Thèse Paris 1947.
- 145 - TRUHAUT (R.) - Conf. Fond Bergonié (21 Janvier 1953).
- 146 - UNION Internationale Contra Cancrum - Classification par stades cliniques et présentation des résultats. Acta U.I.C.C. 17 :544.-1961.
- 147 - VARGAS (C.M.) Urol. et cutan. Rev. 36 : 310. 1932.
- 148 - VINCENT (D.) - Dosage rapide direct de la cholestérolémie - Presse médicale 54 : 2085. 1960.
- 149 - VINCENT (D.) LAFFITTE (P.) et LACROIX (Melle R.) - The direct détermination of serum cholesterol (according to the method of Rappaport and Eichhorn). - Ann. Biol. Clin. 1-2, 165 - 8 - 1961.
- 150 - VOS (G. de) Z.f. physiol. Chem. 205 : 20. 1932.
- 151 - WEIL (S.) - Berl. klin. Worsch 52 : 129-130. 1915.
- 152 - WIELAND (H.) et DANE (E.) - The distribution of the bile acido VII The place of attachment of the side chain.- Z.f. Physiol.Chem. 219 : 200-244. 1933.
- 153 - WILLHEIM (R.) et FUCHS (G.) - Zur Frage des cholesteringehalts in carcinoïlipid. - Biochem. Ztschr. 247 : 297-305. 1932.
- 154 - WINDAUS (A.) BURSIAK (K.) et RIEMANN (H.) Z;f.Physiol. Chem. 271 : 177. 1941.
- 155 - WOLF - C. r. Acad. Sc. 176 : 1932 - 1943.
- 156 - WOODWARD (R.B.) et BLOCH (K.) - J. Biol. Chem. Soc: 75 : 2023. 1953.
- 157 - WUERSH (J.) HUANG (R.L.) et BLOCH (K.) - The origin of the isootyl side chain of cholesterol - J. Biol. Chem. 195 : 439. 1962.
- 158 - YOSHIOKA (Y.) - über die Blutveränderung an Karimchenteerkrebs. Okayama - Igakkaï Zasshi Ig. 39 : 167. 1927. - Abst. in Ztschr. f. Krebsforsch 25 : 30.1927.
- 159 - ZAFFARONI (A.) HECHTER (O.) et PINCUS - Federation Proc. 10 : 150.1951.
- 160 - LAMONTHEZIE (N.) PIOT (Mme M.) et GUERINEAU (M.) - Stabilité du Cholestérol sanguin chez le rat après injection d'acide désoxyribonucléique (ADN) -(Travail de l'I.G.R.).

=====

LU et APPROUVE :

LE PRESIDENT DU JURY

signé : J. BERNARD.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

VU : LE DOYEN

signé : L. BINET.

VU

ET PERMIS d'IMPRIMER

LE RECTEUR

de l'ACADEMIE de PARIS

Le Vice-Président du Conseil

de l'UNIVERSITE de PARIS

signé : (illisible).

